

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

KORONER BAYPAS CERRAHİSİ SONRASINDA GÖRÜLEN
KARDİYAK, RENAL VE PULMONER FONKSİYON
BOZUKLUKLARINDA B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD' İN
BELİRLEYİCİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. MÜNEVVER DERELİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSTAFA SAÇAR

DENİZLİ - 2011

Doç.Dr. Mustafa SAÇAR danışmanlığında Dr. Münevver DERELİ tarafından yapılan “Kroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Kardiyak Renal ve Pulmoner Fonksiyon Bozukluklarında B-Tipi Natriüretik Peptid’in Belirleyici Rolü” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Ahmet BALTALARI

ÜYE Doç.Dr. İbrahim GÖKŞİN

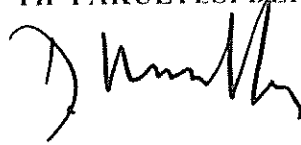
ÜYE Doç.Dr. Mustafa SAÇAR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

12.08/2011

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Dekan

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bize gönülden destek olan önümüzdeki bütün engelleri aşmamıza birebir yardımcı olan ve Kalp ve Damar Cerrahisi'ni bizlere sevdiren değerli hocamız Prof. Dr. Ahmet BALTALARLI' ya

Tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve bizzat katkıda bulunan, bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Mustafa SAÇAR'a

Eğitimime olan yardım ve desteklerinden dolayı hocalarım Doç. Dr. İbrahim GÖKŞİN'e, Doç. Dr. Gökhan ÖNEM'e, Doç. Dr. Ali Vefa Özcan'a, Doç. Dr. Bilgin EMRECAN'a tezimin ortaya çıkışından sonuçlanmasına kadar olan süreçte büyük destek ve ilgilerinden dolayı Doç. Dr. Hülya AYBEK'e, Yard. Doç. Dr. İbrahim SUSAM'a, Doç. Dr. Koray TEKİN'e

Kliniğimizdeki çalışmamda emeği geçen asistan arkadaşlarıma, her zaman en büyük destek ve sevgileri için eşim Bülent DERELİ'ye, kızım Dicle'ye, annem, babam, eşimin annesi ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
B-Tipi Natriüretik Peptid.....	3
BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri.....	5
Koroner Arter Baypas Cerrahisi ve NT-proBNP düzeyleri.....	7
Atriyal Fibrilasyonda NT-proBNP Düzeyleri.....	9
Postoperatif Böbrek Yetmezliğinde NT-proBNP.....	10
Postoperatif Akciğer Fonksiyon Bozukluklarında NT-proBNP.....	11
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
Hastalar.....	12
Kan Örnekleri ve Laboratuvar Çalışması.....	12
Ekokardiografi.....	13
Operasyon Tekniği.....	13
İstatistik.....	14
BULGULAR.....	16
Hastaların Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri.....	16
değişiklikler.....	17
Morbidite ve Mortalite İle İlgili Bulgular.....	17
Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....	18
Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Medikal Tedavi Bulguları.....	19

Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Laboratuvar Verileri.....	20
Morbidite Görülen ve Görülmeyen hastalar ile Koroner Baypas Operasyon Bulguları Arasındaki İlişki.....	21
Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Postoperatif Laboratuvar Verileri.....	21
Morbidite Bulguları ile Preoperatif NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	22
Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Morbiditeyi Belirlemede NT-proBNP için <i>ROC</i> Analizi.....	24
Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen İnotrop Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için <i>ROC</i> Analizi.....	25
Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Hemodiyaliz İhtiyacını Belirlemede NT-proBNP için <i>ROC</i> Analizi.....	26
Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Uzun Yoğun Bakım Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için <i>ROC</i> Analizi.....	27
NT-proBNP <i>Cut-off</i> Değerinin Altında ve Üstünde Olan Hastaların, Preoperatif Klinik Bulguları ile Postoperatif Olumsuz Klinik Durumları Arasındaki İlişki.....	29
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACT: Activated clotting time

AF: Atriyal fibrilasyon

BNP: Brain natriuretic peptid (beyin natriüretik peptid)

CNP: C-tipi natriüretik peptid

DM: Diyabetes mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

FDA: Food Drug Administration

IABP: İntraaortik balon pompası

KABG: Koroner Arter Baypas Greft

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPB: Kardiyopulmoner baypas

LA: Sol atriyum

LVEDD: Left ventrikül end diastolic diameter (Sol ventrikül diyastol sonu çap)

LVESD: Left ventrikül end sistolik diameter (Sol ventrikül sistol sonu çap)

MHz: Milihertz

NT-proBNP: N-terminal-probrain natriüretik peptid

NYHA: New York Heart Asosiation

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

PAB: Pulmoner arter basıncı

SA: Sol atriyum

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu

SV: Sol ventrikül

STS: Society of Torasic Surgery

SVH: Serebrovasküler Hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Natriüretik Peptidlerin Klirensi.....	14
Şekil 2. Koroner Baypas Hastalarında Preoperatif NT-proBNP ve Morbidite İlişkisi İçin ROC Analizi.....	35
Şekil 3. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen İnotrop Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi.....	36
Şekil 4. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Hemodiyaliz Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi.....	37
Şekil 5. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Uzamış Yoğun Bakım Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi.....	38

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. BNP ve NT-proBNP'nin Özellikleri Arasındaki Farklar.....	6
Tablo 2. BNP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi.....	16
Tablo 3. Hastaların Preoperatif ve Postoperatif BNP Düzeyleri.....	17
Tablo 4. Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki Değişiklikler.....	17
Tablo 5. Morbidite ve Mortalite İle İlgili Bulgular.....	18
Tablo 6. Morbidite Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	19
Tablo 7. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Medikal Tedavi Bulguları.....	20
Tablo 8. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Laboratuvar Verileri.....	20
Tablo 9. Morbidite ve Koroner Baypas Operasyon Verileri Arasındaki Korelasyon Analizi.....	21
Tablo 10. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Postoperatif Laboratuvar Verileri.....	22
Tablo 11. Preoperatif NT-proBNP Düzeyi ile Postoperatif Klinik Parametreler arasındaki İlişki.....	24

Tablo 12. Postoperatif Morbiditeyi Öngörmede NT-proBNP *Cut-off* Değerleri.....28

Tablo 13. NT-proBNP *Cut-off* Değerinin Altında ve Üstünde Olan Hastaların, Preoperatif Klinik Bulguları ve Postoperatif Olumsuz Klinik Durumları Arasındaki İlişki.....30

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Kardiyak, Renal ve Pulmoner Fonksiyon Bozukluklarında B-Tipi Natriüretik Peptid'in Belirleyici Rolü

Dr. Münevver Dereli

ÖZET

BNP (Brain Natriüretik Peptid), ventrikül fonksiyonundaki değişikliklere duyarlı ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventriküler bir hormondur. Asemptomatik sol ventrikül yetmezliği için BNP örnek görüntüleme testidir. Bu çalışmanın amacı, koroner baypas yapılacak hastaların preoperatif plazma NT-proBNP düzeyleri ile postoperatif dönemde görülen kardiyak, renal ve pulmoner disfonksiyonu gösteren erken morbidite göstergeleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. 11 aylık dönem boyunca koroner baypas yapılan 100 ardışık hastayı ileriye dönük olarak değerlendirdik. Hastaların başka bir sistem ile ilgili ve ek kardiyak problemi mevcut olmamakla birlikte EF leri % 40'nin altında değildi. Operasyon öncesi plazma NT-proBNP düzeyleri, erken postoperatif morbidite bulgularıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. NT-proBNP analizi, *Electrohemoluminescent immunassay* metodu ve *Roche Diagnostic Indianapolis, Indiana ProBNP Elecsys autoanalyzer* tekniği ile yapıldı. 125 pg/ml üzeri düzey kardiyak fonksiyonlardaki bozukluğun göstergesi olarak kabul edildi. Postoperatif morbidite kriterleri şu şekilde belirlendi; yoğun bakım ünitesinde 3 günden, hastanede 7 günden daha fazla kalış süresi, 48 saatin üzerinde mekanik ventilatör desteği, İABP (intraaortik balon pompası) desteği veya inotrop ihtiyacı. Tüm analizler SPSS (*Statistical Packages for the social sciences*) versiyon 17 kullanılarak yapıldı. Morbidite kriterlerinin bir ya da daha fazlası 100 hastadan 57'sinde (% 57) rastlandı. Morbidite saptanan ve saptanmayan hastalar arasında demografik bulgular açısından bariz farklılık yoktu. Morbidite saptanan 57 (% 57) hastanın preoperatif plazma NT-pro BNP düzeylerinin ortalaması 1544.94 ± 3224 pg/ml iken, morbidite gözlenmeyen 43 (% 43) hastanın plazma NT-proBNP düzeylerinin ortalaması 930.43 ± 1838 pg/ml idi. Elde edilen sonuçlara göre, preoperatif plazma NT-proBNP

düzeylerinin koroner baypas yapılacak hastalarda erken postoperatif morbidite açısından güvenilir bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner baypas, NT-proBNP (Brain Natriüretik Peptid), Postoperatif morbidite,

The Predictive Value of B-Type Natriuretic Peptid to After Coronary Artery Bypass Surgery Cardiac, Renal and Pulmonary Dysfunction

Münevver Dereli, MD

SUMMARY

Brain natriuretic peptid (BNP) is a ventricular hormone that is sensitive and specific marker of changes in ventricular function. It is sample screening test for symptomless left ventricular failure. The aim of this study was to examine the correlation between the preoperative plasma level of NT-proBNP and postoperative cardiac, renal besides pulmonary dysfunction early morbidity in patients undergoing to coronary artery bypass. During the 11 months period, we prospectively evaluated 100 consecutive patients who were operated on for coronary artery bypass. Patients had not have other system and cardiac disease and had not $EF \leq 40$. Preoperative plasma NT-proBNP values was statistically compired with early postoperative morbidity findings. NT-proBNP analysis was made by *Electrohemoluminescent immunassay method and Roche Diagnostic Indianapolis, Indiana proBNP Elecsys autoanalyzer* with technic and ≥ 125 pg/ml was accepted sign for cardiac function disorder. Postoperative morbidity criteria were accepted as; staying longer than 3 days in intensive care unit and longer than 7 days in hospital, mechanic ventilator support longer than 48 hours, necessity for inotrop or IABP (intraaortic balloon pump) support. All analysis were performed by using SPSS (*Statistical Packages for the social sciences*) version 17. One or more of above criteria for morbidity are established for 57 of 100 (57 %) patients. There were no significant difference for demographic findings between the patients who morbidity were established and not. Preoperative mean plasma NT-proBNP level was 1544.94 ± 3224 pg/ml in 57 (57 %) patients with morbidity while 930.43 ± 1838 pg/ml among 43 (43 %) patients with no morbidity with the results. It is concluded that preoperative plasma NT-proBNP level is a reliable indicator for early postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass.

Key Words: Cardiopulmonary bypass, NT-proBNP (Brain Natriuretic Peptid), postoperative morbidity

GİRİŞ

Kardiyak cerrahi uygulanacak hastalarda, cerrahi riskin değerlendirilmesi preoperatif dönemdeki hazırlıkların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu sayede sağlık ekibi perioperatif dönemde uygun ve gerekli önlemleri alarak öngörülen risklerin azaltılmasında etkili olabilmektedir (1).

Postoperatif dönemde görülen mortalite ve morbidite oranlarını inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır (2-7). Kalp cerrahisi uygulamalarında standart yaklaşımlarda bile oluşabilecek tüm komplikasyonların insidansının *Society of Thoracic Surgery* veri tabanında %40-50'ye varan oranlarda yani oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Kalp cerrahisinden sonra erken dönemde atriyal fibrilasyon (AF) gibi nispeten daha yaygın görülen komplikasyonlar zararsız gibi görünmesine rağmen genellikle hastanede kalış süresi ve maliyetin artışına neden olabilmektedir. Bununla birlikte akut böbrek yetmezliği gibi daha nadir görülen komplikasyonlar da daha sık olarak mortaliteye neden olabilmektedirler (9).

Kalp cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif morbidite üzerine etkisi olan faktörler etkileme oranlarına göre reoperasyon, acil müdahale gerekliliği, intraaortik balon pompası (İABP) kullanım gereksinimi, konjestif kalp yetmezliği, kombine koroner ve kapak cerrahisi uygulanması, ileri yaş ve renal disfonksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, geçirilmiş serebrovasküler olay gibi komorbid durumlardır (10-12).

Artmış brain natriüretik peptid düzeyinin kalp yetmezliği olan hastalarda komplikasyonlarla korele olduğu gösterilmiştir (13). Yapılan çalışmalarda natriüretik hormonların sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede güvenilir bir gösterge olduğu bulunmuştur (13, 15).

İnsan kalbinde A tipi natriüretik peptid (ANP) hormon primer olarak atriyal miyositlerden, B tipi natriüretik peptid (BNP) hormon ise atriyum ve ventrikülden orijin alır. Fizyolojik etkileri natriürez, diürez, aldosteron antagonizması, vasküler düz kas hücrelerinin gevşetilmesini sağlarken, sarkomerlerin yapısının bozulması ve

hipertrofik miyositlerin kasılması sırasında direkt antiproliferatif etki göstermeleridir (16).

A tipi natriüretik peptid daha çok kan basıncı regülasyonu ve sıvı elektrolit dengesini ayarlarken BNP ventriküler lokal regülasyonu sağlar, miyokardiyal hasara ve fibrozise karşı kalbi korur. Ancak her ikisi de guanilat siklaz A reseptörü ile aktive olurlar ve benzer mekanizmalarla salınırlar (16).

Natriüretik peptidlerin miyokardiyal “preload” ve “afterload” ı düşürdüğü, ventriküler fonksiyonları geliştirdiği, koroner arterleri genişlettiği ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye azalttığı, miyokardiyal infarktüs sonrası miyokardiyal “remodelling” üzerine koruyucu etkileri gösterilmiştir (17, 18). Bununla beraber natriüretik peptidlerin koroner arter baypas greftleme öncesi ve sonrasındaki serum düzeylerinin anlamı henüz netleşmemiştir (19). Postoperatif morbidite ve mortaliteyi öngörebileceği düşünülmektedir (20). BNP sentez yan ürünü olan NT-proBNP, BNP’den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) (21). Bu nedenle klinik çalışmalarda daha kullanışlıdır (22).

Bu prospektif çalışmanın amacı; izole koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu uygulanan hastalarda operasyon öncesi N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeylerinin postoperatif dönemdeki kardiyak, renal, pulmoner disfonksiyon nedeni ile oluşan morbidite bulguları ve mortalite üzerine belirleyici rolünü araştırmaktır.

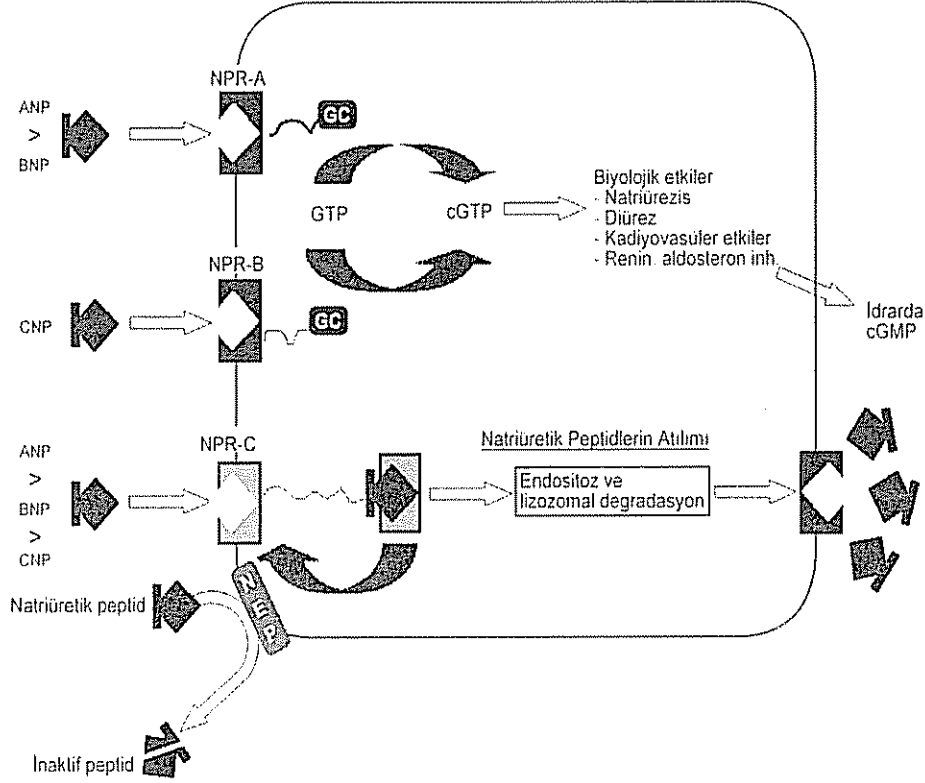
GENEL BİLGİLER

B-Tipi Natriüretik Peptid

Üç tip natriüretik peptid tanımlanmıştır. Hepsi 17 aminoasit halka yapısı formunda intramoleküler disülfid köprü sistein residüleri arasındadır. ANP 28 aminoasit zinciri, BNP 32 aminoasit, CNP 53 aminoasit içerir. Genellikle dolaşıma salınmadan önce yüksek moleküllü prohormon olarak sentezlenirler (22).

B tipi natriüretik peptid ilk kez 1988 de domuz beyninden izole edilen bir nörohormondur (23). Dolaşıma katıldıktan sonra öncelikle böbrekler, vasküler doku ve adrenal beze etki ederek natriürezis ve diürezise neden olurlar ayrıca intravasküler hacmi ve kan basıncını düşürürler (24, 25). Bu hormonların sentez ve salınımını arttıran başlıca mekanizmalar yüksek ventriküler doluş basınçları ve sol ventrikül disfonksiyonudur (26, 27).

Birbirlerinin yapısal olarak yüksek homoloğu olmalarına rağmen, farklı bölgelerden sentezlenirler ve farklı etkiye neden olurlar. Sol ventrikül disfonksiyonunda ANP ve BNP'nin her ikisinin de değerlerinin artmasına rağmen, BNP'nin değeri ANP'ye göre on kat daha fazla artar (28). Bu da farklı etkileri olduğu fikrini desteklemektedir. Natriüretik peptidlerin biyolojik etkilerini hücre içi *guanosine 3',5'-monofosfat* (cGMP) düzeyini artırarak yaptıkları düşünülmektedir (29). Natriüretik peptidlerin tespit edilmiş üç reseptörü vardır:



Şekil 1. Natriüretik Peptidlerin Klirensi

Natriüretik peptit reseptör-A, B, ve C; transmembranöz yerleşim gösterirler, atriyal natriüretik peptid ve BNP reseptör-A'ya yüksek afinite ile bağlanırlar (30, 31). Natriüretik peptit reseptör-A mRNA'sı böbreklerde, adrenal bezde, kalpte ve az miktarda beyinde bulunur (31, 32). Diğer taraftan CNP'nin bağlandığı reseptör-B beyinde, hipotalamusta ve adrenal medullada bulunur. CNP'nin vücut sıvı hemostazının santral regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir (32).

Her üç hormonun da natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere biyolojik etkileri vardır. Pulmoner vasküler rezistans ve santral basıncı düşürürler. Miyokardiyal preload ve afterlodu düşürürler, koroner arterleri genişletirler ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye iyileştirirler (33). Dışarıdan BNP verilen hastalarda kreatinin seviyesinde anlamlı değişiklik olmadan idrar çıkışında, sodyum, potasyum ve klor atılımında, glomerüler filtrasyon hızında ve kreatinin klirensinde artış saptanmıştır (34). Yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğinde,

hipertrofik kardiyomyopati, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akut miyokard enfarktüsünde, diyetle sodyum alımında artış durumunda, “afterload” ve “preload”un arttığı durumlarda, hipertansiyon, aort darlığı, kronik renal yetersizlik ve egzersiz durumunda da serum değerlerinin arttığı tespit edilmiştir (35-41). Ayrıca BNP'nin yaşlanma ile serum değerinin arttığı ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (42).

Natriüretik peptidler endotel hücre yüzeyinde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde, renal epitelde ve fibroblastlarda bulunan nötral endopeptidaz, çinko metallopeptidaz enzimleri ile inaktive olurlar ve renal yoldan atılırlar (43).

BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri ölçülen natriüretik peptid türü, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre değişmektedir (44). BNP nin normal referans aralığı 0.5–30 pg/ml (0.15–8.7 pmol/l), NT-proBNP'nin referans aralığı ise 68–112 pg/ml (8.2–13.3 pmol/l) olarak bildirilmiştir (45, 46). Kronik kalp yetersizliği yönünden değerlendirilen hastalarda ölçülen serum NT-proBNP değeri 125 pg/ml altında olması durumunda kalp yetersizliği tanısı kuşkuludur ve yüksek olasılıkla kardiyak fonksiyon bozukluğu dışlanır (negatif tanısal değeri \geq % 97). NT-proBNP değeri 125 pg/ml üzerinde olması durumunda kardiyak fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir (47). Bununla birlikte kronik kalp yetersizliği olmadığı halde BNP'nin yüksek olduğu durumların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunlar, ileri yaş, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği, akut miyokard enfarktüsü, sağ kalp fonksiyonlarını etkileyen akciğer hastalıkları ve pulmoner embolidir (48-50). Bazı durumlarda ise kalp yetersizliği olduğu halde serum BNP düzeyi normal sınırlarda bulunmaktadır. Bu durumlar, flash (ani) akciğer ödemi, ejeksiyon fraksiyonu düşük olduğu halde *New York Heart Association* (NYHA) sınıf I olan hastalar ve ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan kalp yetersizliğine sebep olan mitral stenoz, atriyal miksoma ve akut mitral yetersizliğidir (51, 52).

Halen *Food Drug Administration* (FDA) tarafından kalp yetersizliği tanısında önerilen üç farklı laboratuvar incelemesi vardır. Birincisi 2000 yılında kullanıma giren

insan plazmasında BNP konsantrasyonunu tayin eden Triage BNP testidir (*Biosite Diagnostics, San Diego, CA*) (53). Florescence yöntemiyle 15 dakikada sonuç elde edilmektedir. İkinci test *Shionogi BNP* testidir. Önceki yapılan çalışmalarda bu test kullanılmıştır ancak analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süre alır. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (*Bayer Diagnostics*) (54). FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır (*ElecsysR proBNP, Roche Diagnostics*). Bu ölçüm sistemi ile NT-proBNP ölçümü yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. BNP serumdan natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptidazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır. NT-proBNP ise daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır (55). BNP ile NT-proBNP'nin yapısal ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri arasındaki farklar

	BNP	NT-proBNP
Aminoasit sayısı	32	76
Moleküler ağırlık (kd)	3.5	8.5
Yarı ömür (dk)	22	60-120
Atılım		
Primer mekanizma	Nötral endopeptidaz	Renal
Reseptör	NPR-C	Renal
Hemodiyaliz	Orta	Hayır
GFR ile korelasyon	Orta	Güçlü
Biolojik aktiflik	Evet	Hayır
Klinik aralık (pg/ml)	0-5.000	0-35.000

GFR=Glomeruler filtrasyon hızı

Koronar Arter Baypas Cerrahisi ve NT-proBNP Düzeyleri

Konjestif kalp yetmezliğinde, BNP düzeyi ölçümü klinik sonuçların ve hastalığın ağırlığını değerlendirmede bağımsız bir prediktördür. Yüksek düzeyleri ventriküler disfonksiyonu ve ileri dönem konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir (55-58). Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinin tanısını kolaylaştırırlar ve tedavisinde rehberlik ederler (59). Düzeylerinin artışları NYHA sınıflaması ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir (60). Bu bilgiler ışığında BNP düzeyleri kronik kalp yemezliği tanı ve tedavi algoritması içinde oldukça belirleyici bir şekilde yerini almıştır (61).

Geçmişte sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda revaskülarizasyon perioperatif yüksek mortalite ve morbiditeye sahipti (62). Cerrahi teknik ve miyokardiyal korumadaki gelişmeler ile daha başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Revaskülarizasyon anjinayı kontrol altına almada etkili ve hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bu hastalarda ölüm genellikle preoperatif kalp yetmezliğinin ilerlemesi, postoperatif düşük kalp debisi sendromu ve kardiyopulmoner baypasın renal, pulmoner, kardiyak, santral sinir sistemi ve koagülasyon sistemine olan olumsuz etkileri sonucu görülen postoperatif komplikasyonlarla ilişkilidir. Akut ve kronik miyokard iskemisi ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda koronar arter baypasın sağ kalımı iyileştirdiği, anjinayı kontrol altına aldığı ve aritmi ile ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (63). Önceden yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda %10-37 mortalite oranları bildirilirken, günümüzde bu oran %2.8-8 arasında değişmektedir (64).

Kalp cerrahisi sonrasında gelişen kalp yetmezliği, prognozu kötü etkileyen bir faktör olduğu için erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı hayat kurtarıcıdır. BNP seviyesi rutin olarak pek çok merkezde miyokardiyal iyileşme veya kalp yetmezliğinin risk faktörlerinin bir belirleyicisi olarak gösterilmektedir (65). Bununla birlikte kardiyak cerrahi sonrası BNP değeri BNP nin sekresyon paterni ve BNP konsantrasyonundaki artış miktarı cerrahinin tipine bağlı olabilir. Son olarak önceden gösterilmese de BNP salınımı operasyon sırasındaki miyokard hasarı ve reperfüzyon hasarına bağlı da artabilir. BNP değerlerinin perioperatif dönemdeki belirleyici rolünü inceleyen çalışmalarda, operasyon sırasında ve öncesindeki BNP sekresyonu

ve BNP nin bir inaktif formu olan NT-proBNP düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır (66, 67).

Kardiyopulmoner baypas (KPB) ile koroner arter baypas greft (KABG) uygulanırken kardiyoplejik kardiyak arrest veya kros klemp sonrası fibrilasyon, intraoperatif miyokardiyal korumanın konvansiyonel metotlarıdır. Her iki yöntemde de global bir miyokardiyal iskemi süresini oksijence zengin bir reperfüzyon izlemektedir. Böylece reperfüzyon hasarı ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak da çeşitli aritmiler ve miyokardiyal “stunning” gelişebilmektedir. Kardiyopulmoner baypas kullanılan hastalarda boşalan kalpteki ventrikül geometrisinin bozulduğu ve buna bağlı kollateral dolaşımın, dolayısıyla kollaterallerden kanlanan iskemik alanın beslenmesinin azaldığı gösterilmiştir (68).

Kardiyopulmoner baypas ve kardiyoplejik arrestin teorik ve pratik dezavantajları geniş bir şekilde tanımlanmıştır. Bunlar multiorgan yetmezliğine yol açabilen sistemik inflamatuvar cevap, miyokardiyal hasar, nörolojik hasar, renal ve pulmoner yetmezlik, daha fazla kan ve kan ürünü ihtiyacı olarak sıralanabilir (69). Bu dezavantajlarına rağmen hareketsiz, içi boşalmış kalpte hedef damarlara ulaşmak ve kansız ortamda çalışarak komplet revaskülarizasyon yapmak KPB'nin en önemli getirisidir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda canlı miyokardın tümünün kanlandırılması sağ kalımı etkileyeceği için komplet revaskülarizasyon yapılması önemlidir.

Koroner arter baypas yapılan hastalarda ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Fibrozis varlığı dışında canlı hiberne miyokard varlığında sol ventrikül disfonksiyonu her zaman kalıcı değildir. Hiberne miyokardın en önemli özelliği revaskülarizasyon sonrası kontraktilite fonksiyonunu geri kazanabilme yeteneğidir. Geniş hiberne dokuya sahip hastaların revaskülarizasyondan en büyük yararı görmesi ve buna bağlı kalp yetmezliği şikayetlerinin gerilemesi, sağ kalımın uzaması beklenir (70).

Koroner arter baypas sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış fakat bunun nedeni tam olarak çözülememiştir (71). Minör perioperatif

miyokardiyal iskemi varlığında BNP'nin postiskemik disfonksiyonun sensitif göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (72).

Aortik kros kemp ile ilişkisini inceleyen Avidan ve ark. (73) yaptıkları çalışmada, aortik klemp yerleştirildikten sonra BNP değerlerinde azalma saptamışlardır. Klemp açıldıktan beş dakika sonra BNP salınımında artış başlamış ve KPB sonlandırıldıktan sonrada devam etmiştir. Postoperatif dönemde yükseliş gösteren BNP seviyeleri ile atriyal fibrilasyon ritmi (AF) ve plevral efüzyon gelişiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

Preoperatif BNP değerlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korele olduğunu ve koroner arter baypastan sonra sol ventrikül fonksiyonlarının ne kadar iyileşebileceğini Chello ve ark. (75) göstermişlerdir. Bununla birlikte postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonundaki gelişme ile paralellik göstererek BNP düzeylerinde azalma saptanmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada preoperatif BNP düzeyinin postoperatif BNP düzeyine göre, postoperatif uzun dönem mortalite ve morbidite belirlenmesinde daha iyi prediktör olduğunu göstermiştir. Gelecekteki çalışmalar, preoperatif BNP düzeyi ile birlikte kardiyak enzimler ve CRP nin birlikte değerlendirilerek belirleyici rolleri üzerine yoğunlaşacaktır (76).

Atriyal Fibrilasyonda NT-proBNP Düzeyleri

Atriyal fibrilasyon koroner baypas greft operasyonu olan hastaların %10-40 oranında görülmektedir (77, 78). Atrial fibrilasyon selim ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık gibi görünmesine rağmen hemodinamik bozulma, renal yetmezlik, uzamış ventilatör gereksinimi ve inme gibi anlamlı ciddi yan etkileri olabilir (72, 79). Bu da artmış yandaş hastalık ve uzamış hastane kalışı ile ilişkilidir. Postoperatif AF'nin operasyon öncesi öngörülmesi, etkin tedaviye yönelinmesi yüksek riskli hastalarda önemlidir.

Postoperatif AF kompleks ve multifaktöriyeldir. Kesin risk faktörleri ileri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve elektrolit imbalansıdır. Ancak bu konuda yapılan araştırmalarda ortak parametre ileri yaştır. Postoperatif AF patogenezinin multifaktöriyel olduğu, yaşın yanında operasyon sırasındaki kalbin manüplasyonu, iskemik süreç, atriyal gerginlik, inflamasyon ve kalbin yapısal bozukluğunun da etkili oldukları düşünülmektedir (80, 81). İzole koroner baypas operasyonundan sonra gelişen atriyal fibrilasyonun artmış sol ventrikül dolum basıncı ile öngörüldüğü gösterilememiştir (82, 83). Buna rağmen BNP ve NT-proBNP'nin diğer değişkenler ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir. Buna ek olarak önceki bilgilere ve uluslararası klavuzlara göre B blokerler kontrendikasyonu olan hastalar dışındaki bütün hastalarda koruyucu olarak kullanılmalıdır (84). Koroner arter baypas operasyonu sonrasında gelişen atrial fibrilasyon gelişiminde BNP nin belirleyici rolünün net olarak ortaya konması riskli hasta grubunu tanımamızı sağlayacaktır. Ne varki postoperatif AF nin preoperatif değişkenlerle prediksiyonu oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda preoperatif NT-proBNP düzeyinin koroner baypas uygulanan hastalarda postoperatif AF gelişiminde bir prediktör olduğu gösterilse de bu bulguları destekleyecek daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (85).

Postoperatif Böbrek Yetmezliğinde NT-proBNP

Koroner baypas cerrahisi sonrasında % 8-20 arasında bir oranda görülen akut böbrek yetmezliğinin % 1-8'i hemodiyaliz gereksinimi ile karşı karşıyadır (86). Tek başına mortalitesi % 50'nin üzerinde olan akut böbrek yetmezliğinin kardiyopulmoner baypasın getirdiği ek organ hasarları ile birlikteliğinde mortalitesi oldukça artmaktadır. Diğer organlarda olduğu gibi preoperatif sağlıklı bir böbrekte gelişen postoperatif yetersizliğin nedeni, kardiyopulmoner baypasın bir etkisi olan hipoperfüzyon, mikroemboli veya direk hücresel hasardır (69). NT-proBNP nin atılımının idrar yolu ile olmasından dolayı glomeruler filtrasyon hızı değişikliklerinden etkilenmektedir. Bu nedenle akut ve kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda NT-proBNP kan düzeyi belirgin şekilde artar. Böbrek yetmezliği sonucu hemodiyaliz uygulanan hastalarda artan bu NT-proBNP düzeyinin BNP düzeyi ile karşılaştırıldığında, hemodiyaliz sonrasında BNP düzeyinde azalma saptanmasına rağmen NT-pro BNP düzeyinde azalma görülmemiştir. Bu farklılığın

da NT-proBNP nin molekül büyüklüğünün (8.5 kDa) BNP'ninkinden (3.5 kDa) daha fazla ve yarılanma ömrünün daha uzun olmasına bağlanmıştır (87).

Postoperatif Akciğer Fonksiyon Bozukluklarında NT-proBNP

Kardiyopulmoner baypas sonrası görülen akciğer disfonksiyonu için hastaya ait en yaygın preoperatif faktörler kronik sigara içiciliği ve kronik amfizemdir. Bunların yanında musküler zayıflık, kronik bronşit, atipik pnömoni, preoperatif pulmoner ödem ve respiratuar sistem dışındaki bazı durumlarda postoperatif akciğer disfonksiyonuna neden olabilirler. İnsizyonel ağrı, hareketsizlik, solunumun yüzeyleşmesi, pulmoner kompliyansın azalması, öksürme, artmış pulmoner arteriyel-venöz şant, pulmoner ödem ve anestezinin etkisi operasyon nedeni faktörlerdir. KPB etkisi bütün bu hasarlara eklenir (69). KPB süresince pulmoner arter kan akımı azalmıştır. İskemi reperfüzyon etkisinin alveollere olan etkisi bilinmektedir. Pulmoner kapiller permeabilite artışı ve intertisyel akciğer sıvı artışına neden olduğu açıktır. Hemodilüsyon, azalmış plazma onkotik basıncı ve KPB süresince artmış pulmoner venöz basınç ekstravasküler akciğer sıvısını artırır. Mikroemboli, vasoaktif ve inflamatuvar cevap olarak salınan sitotoksik mediyatörler KPB'nin sonlanması sırasında yeniden başlayan pulmoner arter akımı ile akciğerlere ulaşırlar. Bu maddeler artmış pulmoner kapiller permeabilite, perivasküler ödem, bronş sekresyonu ve belki de alveolar surfaktan değişikliğine neden olurlar. İntertisyel akciğer sıvısı ve bronşiyal sekresyon, değişmiş sürfaktan yapısı, hastaya ait faktörler cerrahi nedeniyle azalmış pulmoner kompliyans, fonksiyonel rezidüel kapasite ve artmış pulmoner iş yükü birleşince bütün bunlar bölgesel atelektazi, enfeksiyona yatkınlık, artmış fizyolojik arteriyel-venöz şant ve azalmış sistemik arteriyel oksijen basıncına neden olur (69).

NT-proBNP düzeylerinin plevral efüzyon için anlamlı bir gösterge olduğunu Song ve ark. (88)'i yaptıkları çalışmada yayınlamışlardır. Beyin natriüretik peptit ile plevral efüzyon arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır, fakat miyokardiyal yetmezliğin komplikasyonu olarak plevral efüzyon oluşabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu prospektif çalışmaya izole koroner baypas operasyonu planlanan hastalar arasından; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'ın üzerinde olan, ileri derecede böbrek yetmezliği bulunmayan (serum kreatinin<2.0mg/dl), solunum sistemi ile ilgili; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik bronşit, geçirilmiş pulmoner emboli hikayesi, primer pulmoner hipertansiyon bulunmayan (solunum fonksiyon testleri normal olan), koroner arter hastalığı ile beraber sağ veya sol kalp yetmezliği veya fonksiyonel kapasiteyi kısıtlayan kapak hastalığı olmayan, atriyal fibrilasyon veya sık ventriküler ektopik atım gibi ritm problemi bulunmayan 100 hasta dahil edilmiştir. Acil vakalar ve eş zamanlı kapak operasyonu gerektirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların tamamı kardiyoloji ve kalp-damar cerrahisi ortak konseyi kararına göre operasyonuna karar verilmiş hastalardı. Hastaların tümü alınacak kan örnekleri konusunda bilgilendirildi, yazılı izinleri alındı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 28 Nisan 2009 tarihinde, 200905 sayılı karar ile onaylandı.

Kan Örnekleri ve Laboratuvar Çalışması

Beyin natriüretik peptit düzeyini ölçmek için kan örnekleri operasyondan önceki gün, operasyondan sonraki bir ve beşinci günlerde alındı. B tipi natriüretik peptit değerlerinin egzersiz ile arttığı saptandığı (42) için kan örnekleri, hastalar 20 dakika supin pozisyonunda dinlendikten sonra antekübital venden jelli, kuru kan alma tüpüne (8.5ml) alındı. Tüm kan örnekleri 1 mg/mL *ethylenediamine-tetra acetic acid* (EDTA) içeren plastik tüplere alındı ve buz üzerine yerleştirildi. Daha sonra 4 °C derecede, 3500 devirde, 5 dakika santrifuj edildi. Ayrılan plazma kuru tüplere alınarak çalışılacağı zamana kadar -20 derecede saklandı. *N-Terminal probrain natriüretik peptit kitleri* kullanılarak "kemiluminesans immunassay" (*Immulite 2000*) yöntemi ile ölçüldü. Ölçüm aralığı 0-35000 pg/ml ve normal değerleri < 125 pg/ml

(yaşlı hastalarda <450pg/ml) idi. Ayrıca preoperatif ve postoperatif alınan kan örneklerinden troponin, myoglobin, BUN (*Blood urea nitrogen*), kreatinin, lökosit, hemoglobin, platelet, hematokrit, glukoz, C reaktif protein, LDH, total kolesterol, LDL, HDL değerleri ölçüldü.

Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiografik muayene Vivid 7 (General Electric, Dimension) ile 7-MHz probe kullanılarak bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Maksimum sol atriyum çapı uzun-aks parasternal görüş (LA), sol ventriküler end sistolik ve end diyastolik çap (LVESD, LVEDD), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), *Simpson* formülü kullanılarak ölçüldü.

Operasyon Tekniği

Hastaların tamamına standart genel anestezi, kardiyopulmoner baypas ve cerrahi işlem uygulandı. Anestezi indüksiyonundan önce radyal arter kanülasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonunda 0.005 mg/kg intravenöz midazolam, 10 µg/kg dozunda *Fentanyl citrate* (Abbojet, Abbot) ve 0.015mg/kg *Recuronium* (Norcuron, Organon Technica) intra-venöz (iv) olarak verildi. Anestezi indüksiyonu sonrasında internal juguler ven kateterizasyonu uygulandı. Bütün hastaların vücut ısılarının ölçülmesi amacıyla rektal ısı probu anestezi indüksiyonu sonrasında yerleştirildi. Ayrıca diürez takibi amacıyla idrar sondası konuldu.

Kardiyopulmoner baypas sırasında *josra Roller Pump* (HL 20-486 Lund Sweden), bir kardiyotomi rezervuarlı *Monolyth* membran oksijenatörü (Sorin Biomedical, İtaly), *Polivinil klorid tubing* set ekstrakorporeal dolaşım için kullanıldı.

Kardiyopulmoner baypasta *prime* solüsyonu olarak; hedef hemotokrit %25 olacak şekilde 1100cc ringer laktat, 3cc/kg dozunda mannitol kullanıldı. Ayrıca bu solüsyona 10 ml kalsiyum glukonat, 30 ml sodyum bikarbonat, bir flakon 2. kuşak sefalosporin olan İespor (sefazolin sodium 1000 mg flakon) ve 5000 ünite (IU) heparin eklendi.

Median sternotomi sonrası sol internal mamaryan arter mobilize edildi. Vena safena magna ven grefti hazırlandı. Perikard askıya alındı, kanülasyondan önce 400 IU/kg dozunda heparin iv olarak verildi. Tüm hastalarda ACT seviyesi 480 saniyenin üzerine çıkıldığında, asendan aortadan arteriyel ve sağ atriyumdan two stage venöz kanülasyon yapıldı ve KPB'a geçildi. Aortaya kros klemp konulmasının ardından, aort kökünden miyokardı korumak için +18 °C'de potasyumdan zengin soğuk kan kardiyoplejisi infüzyonu uygulandı. Yükleme dozu olan bu kardiyopleji; 100cc Plegisol (Plegisol, Abbot's Cardioplegic Solution), 10 ml potasyum klorid, 10 cc sodyum bikarbonat ve toplam 10ml/kg olacak şekilde kan ile hazırlandı. İntermittan antegrat kardiyopleji ve orta dereceli (27- 33 °C) hipotermi uygulandı.

Distal anostamozların tümü kros klemp altında yapılırken proksimal anostamozlar kros klemp kaldırıldıktan sonra *side* klemp altında konvansiyonel teknikle yapıldı. Son distal anastomozun yarılanması ile ısınma prosedürü başlatıldı ve vücut ısısı 37 °C olana kadar ısıtıldı. Hastanın ısınması tamamlandığında ve kalbin kasılması iyi olduğu zaman KPB'ye son verildi. Ardından 1 mg/kg dozunda protamin sülfat verilerek, heparin nötralize edildi.

Postoperatif dönemde hasta kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde takip edildi. İnvaziv arteriyel monitarizasyon ile sürekli kan basıncı ölçümü, post operatif 2 gün EKG monitorizasyonu yapılarak ritim değişiklikleri kaydedildi. Postoperatif 1. ve 5. günde kan örneği alınarak NT-proBNP düzeyi ve troponin, myoglobin, BUN (*Blood urea nitrojen*), kreatinin, lökosit, hemoglobin, platelet, hematokrit, glukoz, C reaktif protein, LDH, total kolesterol, LDL, HDL değerleri ölçüldü. Taburculuk süresine kadar günlük EKG takibi yapıldı.

İstatistik

İstatistik analizleri SPSS (*Statistical packages for the social sciences*) version 17 programı kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler için ortalama standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdesel rakamlar kullanıldı. Kategorik

değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare test ve *Fisher Exact* test kullanıldı. Gruplar arası *univariate* karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda *t testi* ve varyans analizi, parametrik olmayan testlerden *Mann Whitney* ve *One-way Anova* testi uygulandı. *Paired t test*, hemodinamik parametrelerdeki preoperatif ve postoperatif değişiklikler için kullanıldı.

Kardiyak olay gelişimini bağımsız olarak belirleyen parametreler için “*cut-off*” belirlenmesi için *ROC* analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 izole koroner baypas operasyonu planlanan hastanın yaş ortalaması 64 ± 10 (33-81) idi. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirisine daha önceden koroner arter baypas greft operasyonu uygulanmamıştı. Altı hastada sol ana koroner arter hastalığı, on hastada sol ana koroner arter eşdeğeri lezyon mevcuttu. Hastalarda kadın/erkek oranı 23/77 idi. Hastaların preoperatif ejeksiyon fraksiyonu $\%50.7 \pm 10.8$ idi. Tüm hastalara komplet revaskülarizasyon yapıldı. Ortalama anostamoz sayısı $3.2 \pm 0.8(1-5)$, kros klemp zamanı 95.79 ± 47.86 dakika, toplam perfüzyon zamanı 153.79 ± 63.57 dakika idi. Ortalama yoğun bakım kalış süresi 3.09 ± 3.01 gün, ortalama hastane kalış süresi 16 ± 10 gün idi.

Hastaların Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların (n=100) preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 5. gündeki NT-proBNP düzeyleri ortalaması sırasıyla 1280.70 ± 2721 pg/ml, 3660.89 ± 5526 pg/ml ve 3193.71 ± 5319 pg/ml idi. Postoperatif erken dönemde artan NT-proBNP düzeyi 5. günde bir miktar gerilemekteydi. Preoperatif, postoperatif 1. gün NT-proBNP ve postoperatif 5. gün NTproBNP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda aralarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.000$) (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 2. NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	BNP2		BNP3	
	r ²	p	r ²	p
BNP1	0.558	0.000*	0.579	0.000*
BNP2	—	—	0.886	0.000*

BNP1=Preoperatif NT-proBNP düzeyi, BNP2=Postoperatif 1. gün NT-proBNP düzeyi, BNP3=Postoperatif 5. gün NT-proBNP düzeyi, r²=*spearman* korelasyon, P=P değeri *= istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 3. Hastaların Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri

	Ortalama ± SD (pg/ml)	Ortalama ± SD (pg/ml)	P
BNP1-BNP2	1280.70 ± 2721	3660.89 ± 5526	<0.001*
BNP2-BNP3	3660.89 ± 5526	3193.71 ± 5319	<0.001*
BNP1-BNP3	1280.70 ± 2721	3193.71 ± 5319	<0.001*

BNP1=Preoperatif NT-proBNP düzeyi, BNP2=Postoperatif 1. gün NT-proBNP düzeyi, BNP3=Postoperatif 5 gün NT-proBNP düzeyi, P=P değeri, *= istatistiksel olarak anlamlı.

Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki Değişiklikler

Preoperatif NT-proBNP düzeyi ortalaması ile postoperatif 1. ve 5. gün NT-proBNP düzeyi ortalamaları arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000, p=0.000). Ancak postoperatif 1. gün NT-proBNP düzeyi ile postoperatif 5. gün NT-proBNP düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.335) (Tablo 4).

Tablo 4. Preoperatif ve Postoperatif NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki Değişiklikler

	fark	%95 CI	p
BNP1-BNP2	-2564.5±4933	-3633.3- -1675.7	0.000*
BNP1- BNP3	-2378.2±4960	-3362.5- -1394.1	0.000*
BNP2 -BNP3	276.1±285	-289.5- 841.9	0.335

BNP1=Preoperatif NT-proBNP düzeyi, BNP2=Postoperatif 1. gün NT-proBNP düzeyi, BNP3=Postoperatif 5 gün NT-proBNP düzeyi, P=P değeri, *= istatistiksel olarak anlamlı.

Morbidite ve Mortalite İle İlgili Bulgular

Postoperatif dönemde 11 hastada uzamış yoğun bakım süresi (>3gün), 36'sında uzamış hastane kalış süresi (>7 gün), 17'sinde İABP gereksinimi, 35' inde inotrop desteği ihtiyacı 8'inde uzamış ventilasyon (>2gün) gereksinimi vardı. Postoperatif dönemde 36 (% 36) hastada atriyal fibrilasyon gelişti. 22 (% 61) hasta amiodorone infüzyonundan hemen sonra veya birkaç gün sonra sinüs ritmine döndü. Yatış süresinin 7 günden daha fazla olan hasta sayısı 36 (% 36) idi. Bir hastada SVH görüldü (% 1). Toplam 17 (% 17) hastaya İABP desteği sağlandı. Postoperatif iki

hastada miyokard infarktüsü saptandı. Hemodiyaliz gereksinimi olan postoperatif böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı 22 (% 22) idi. En az bir morbidite görülen hasta sayısı 57 (% 57) , postoperatif 30 gün içindeki mortalite sayısı ise 5 (% 5) idi. (Tablo-5).

Tablo 5. Morbidite ve Mortalite İle İlgili Bulgular

YB>3 gün (n/%)	11 (11)
Taburcu>7 gün (n/%)	51 (51)
İABP (n/%)	17 (17)
İnotrop (n/%)	35 (35)
Uzamış ventilasyon süresi >2gün (n/%)	8 (8)
SVH (n/%)	1 (1)
AF n(%)	36 (36)
MI n(%)	2 (2)
Diyaliz n(%)	22 (22)
Morbidite (n/%)	57 (57)
Mortalite (n/%)	5 (5)

Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Postoperatif dönemde en az bir morbidite faktörü görülen ve morbidite faktörlerinin hiçbirisi görülmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo-6).

Tablo 6. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	Morbidite (+) (n=57)	Morbidite(-)(n=43)	P
Yaş (yıl, ort±SS)	65.8±9	63.0±11	0.181
Cinsiyet K/E (n,%)	13 (22.8)/44 (77.2)	10 (23.3)/33 (76.7)	0.958
Sistolik TA (mmHg,ort±SS)	120.8±12	120.0±14	0.782
Diastolik TA (mmHg,ort±SS)	72.4±8	71.2 ±15	0.644
BMI (kg/m ²)	26.2±3.5	26.2±3.9	0.974
HT (n,%)	33 (57.9)	20 (46.5)	0.259
DM (n,%)	23 (40.4)	13 (30.2)	0.295
Sigara (n,%)	30 (52.6)	22 (51.2)	0.884
Geçirilmiş SVH (n,%)	3 (5.3)	0	0.257
Geçirilmiş MI (n,%)	14 (24.6)	10 (23.3)	0.880
AF öyküsü (n,%)	1 (2.3)	1 (1.8)	0.840
Karotis arter hast.(n,%)	6 (10.5)	1 (2.3)	0.234
Periferik arter hast.(n,%)	8 (14.0)	3 (7.0)	0.343

Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Medikal Tedavi Bulguları.

Morbidite saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif medikal tedavi bulguları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo-7).

Tablo 7. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Medikal Tedavi Bulguları.

	Morbidite (+) (n=57)	Morbidite (-) (n=43)	P
Aspirin (n,%)	22 (38.6)	17 (39.5)	0.924
ACE inhibitörü (n,%)	18 (34.9)	15 (31.6)	0.894
Beta bloker (n,%)	30 (52.6)	23 (53.5)	0.932
Klopidogrel (n,%)	3 (5.3)	2 (4.7)	0.632
Statin (n,%)	12 (21.1)	8 (18.6)	0.762
Nitrat (n,%)	54 (94.7)	38 (88.4)	0.284
İnsülin (n,%)	12 (21.1)	5 (11.6)	0.330
Diüretik (n,%)	13 (22.8)	5 (11.6)	0.239

Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Laboratuvar Verileri

Hastaların preoperatif laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, morbidite saptanan hastalarında CRP ve üre değeri morbidite olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek, hemoglobin değeri ise anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer laboratuvar verileri ile morbidite olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo- 8).

Tablo 8. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Preoperatif Laboratuvar Verileri.

	Morbidite (+) (n=57)	Morbidite (-) (n=43)	P
Lökosit (uL)	9.3± 3.2	9.1±3.4	0.804
Hemoglobin (mg/dL)	12.4±2.1	13.7±1.4	0.008*
Trombosit (uL)	254±9	233±8.5	0.238
BUN (mg/dL)	23.09±2.1	17.6±0.9	0.040*
Kreatinin (mg/dL)	1.4±0.2	1.0±0.9	0.143
Glukoz (mg/dL)	152.6±7.4	132.8±5.8	0.115
LDH (mg/dL)	289±13.8	283±15.4	0.860
CRP (mg/dL)	3±0.3	2±0.2	0.019*
T.Kolesterol (mg/dL)	183±44	184±43	0.222

HDL (mg/dL)	34±10	36±9	0.743
LDL (mg/dL)	109±25	113±28	0.205
Trigliserid (mg/dL)	165±10	177±46	0.718
Troponin (mg/dL)	0.03±0.07	0.02±0.02	0.904
Myoglobin (mg/dL)	169±51	96±31	0.236

*=p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Preoperatif NT-proBNP Düzeyleri ile Koroner Baypas Operasyon Bulguları Arasındaki İlişki

Koroner baypas operasyonunda yapılan anostamoz sayısı, AKK (Aortik kros klemp) süresi, KPБ (Kardiyopulmonar baypas) süresi ve operasyon sırasındaki ortalama vücut sıcaklığı ile belirlenen morbidite faktörlerinin en az birisine sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-9).

Tablo 9. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Koroner Baypas Operasyon Verileri

	Morbidite (+) (n=57)	Morbidite (-) (n=43)	P
Greft sayısı (n/%)	3.21±0.8	3.26±0.7	0.783
AKK (dk)	99.25±47	92.26±46	0.467
KPB (dk)	161.21±59	145.67±65	0.224
Isı (C°)	30.89±1.8	31.12±2.1	0.222

Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Postoperatif Laboratuvar Verileri

Hastaların postoperatif laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, morbidite saptanan hastalarda üre, kreatinin ve myoglobin değeri morbidite saptanmayan hastaların değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-10).

Tablo 10. Morbidite Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Postoperatif Laboratuvar Verileri.

	Morbidite(+) (n=57)	Morbidite(-) (n=43)	P
Lökosit (uL)	24.3±4.0	21.3±4.3	0.379
Hemoglobin(mg/dL)	10.2±2.0	10.4±2.4	0.593
Trombosit (uL)	209±17.3	228±10.8	0.530
BUN (mg/dL)	24±77	17±30	0.006*
Kreatinin (mg/dL)	1.5±1.2	1.1±0.8	0.049*
Glukoz (mg/dL)	213±88	204±105	0.668
LDH (mg/dL)	373±177	343±155	0.379
CRP (mg/dL)	4.5±5.2	3.5±4.8	0.334
T.Kolesterol (mg/dL)	127±35	136±47	0.271
HDL (mg/dL)	27.9±9.2	27.2±7.5	0.663
LDL (mg/dL)	85.3±57	85.9±35	0.950
Trigliserid (mg/dL)	101±5.2	104±4.8	0.137
Troponin (mg/dL)	0.04±0.07	0.03±0.17	0.609
Myoglobin (mg/dL)	438.8±482	287.9±265	0.027*

*=p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Morbidite Bulguları ile Preoperatif NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Morbidite saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında, morbidite saptanan 57 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyi (1544.94±3224 pg/ml), morbidite saptanmayan 43 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyine (930.43±1838 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.032). Postoperatif AF gelişen 36 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyi (1453.8±3265 pg/ml) postoperatif AF gelişmeyen 64 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyinden (989.0±1282 pg/ml) anlamlı olarak yüksekti (p=0.001). Postoperatif dönemde 35 hastada inotrop ihtiyacı oldu. İnotrop ihtiyacı gösterenlerin ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyleri (2461.37±4226 pg/ml), inotrop ihtiyacı göstermeyen 65 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyine (644.95±891 pg/ml) göre istatistiksel

olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Postoperatif İABP gereksinimi olan 17 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyi (2410.12 ± 2964 pg/ml), İABP gereksinimi olmayan diğer 83 hastanın ortalama NT-proBNP düzeyine (1049.37 ± 2628 pg/ml) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Postoperatif dönemde hemodiyaliz gereksinimi olan toplam 22 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyleri (2117.09 ± 2112 pg/ml), hemodiyaliz gereksinimi olmayan 78 hastanın ortalama NT-proBNP düzeylerinden (1044.79 ± 2837 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Postoperatif dönemde uzamış yoğun bakım ihtiyacı gelişen 11 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyi (3617.00 ± 6416 pg/ml) uzamış yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen 89 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyine (991.94 ± 1699 pg/ml) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). Postoperatif 30 gün içinde mortalite gelişen beş hastanın preoperatif ortalama NT-proBNP düzeyi (2424.94 ± 3188 pg/ml), mortalite gelişmeyen 95 hastanın NT-proBNP düzeyine göre (1029.52 ± 2562 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Postoperatif dönemde reentübasyon gereken on hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyi (4042.70 ± 6845 pg/ml), reentübasyon gerekmeyen diğer hastaların ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyine (973.81 ± 1596 pg/ml) göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.064$). Yedi günün üzerinde uzamış yatış süresi görülen 51 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeyleri (1658.52 ± 3393 pg/ml), uzamış yatış süresi görülmeyen 43 hastanın ortalama preoperatif NT-proBNP düzeylerine (887.46 ± 1724 pg/ml) göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.158$) (Tablo 11).

Tablo 11. Preoperatif NT-proBNP Düzeyi ile Postoperatif Klinik Parametreler arasındaki ilişki

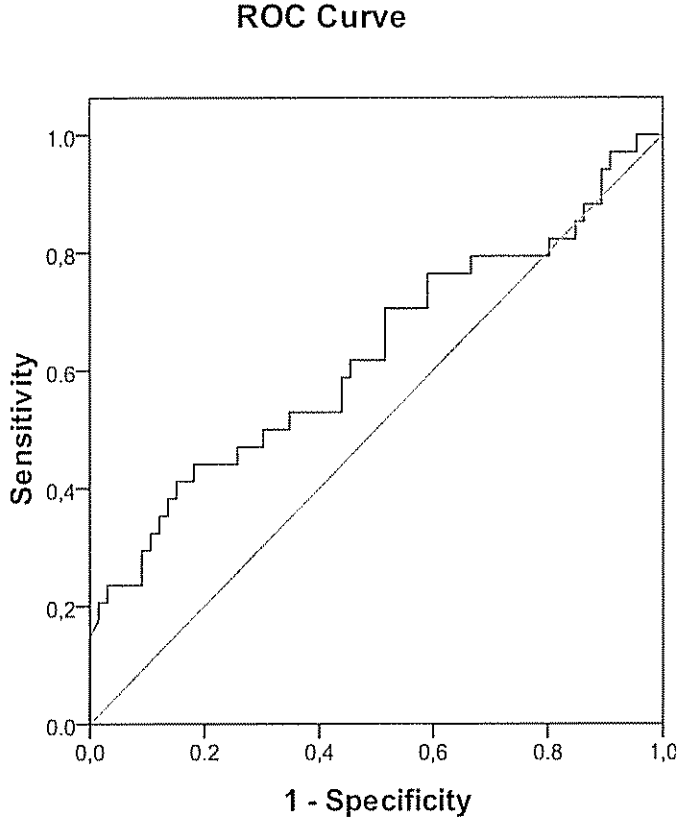
	n (%)	NTproBNP (ort±SS pg/ml)	p
Morbidite (var)	57 (57)	1544.94±3224	0.032*
Morbidite (yok)	43 (43)	930.43±1838	
AF (var)	36 (36)	1453.8±3265	0.001*
AF (yok)	64 (64)	989.0±1282	
İnotrop desteği (var)	35 (35)	2461.37±4226	0.000*
İnotrop desteği (yok)	65 (65)	644.95±891	
İABP (var)	17 (17)	2410.12±2964	0.001*
İABP (yok)	83 (83)	1049.37±2628	
Hemodiyaliz (var)	22 (22)	2117.09±2112	0.000*
Hemodiyaliz (yok)	78 (78)	1044.79±2837	
Reentübasyon (var)	10 (10)	4042.70±6845	0.064
Reentübasyon (yok)	90 (90)	973.81±1596	
Plevral efüzyon (var)	11 (11)	3114.36±6513	0.110
Plevral efüzyon (yok)	89 (89)	1054.07±1743	
Uzamış yoğun bakım (var)	11(11)	3617.00±6416	0.002*
Uzamış yoğun bakım (yok)	(89) (89)	991.94±1699	
Uzamış Yatış Süresi (var)	51 (51)	1658.52±3393	0.158
Uzamış Yatış süresi (yok)	49 (49)	887.46±1724	
Mortalite (var)	5 (5)	2424.94±3188	0.020*
Mortalite (yok)	95 (95)	1029.52±2562	

*=p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Morbiditeyi Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner baypas cerrahisi sonrasında görülen morbidite ile hastaların serum preoperatif NT-proBNP düzeyi ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın 0.625 olduğu saptandı (Şekil-4). Bu analizde tüm

hastaların ortalama preoperatif NT-proBNP değeri olan 330 pg/ml “*cut-off*” olarak alındığında %76 duyarlılık ve %59 özgüllük ile morbiditeyi öngördüğü saptandı.



Diagonal segments are produced by ties.

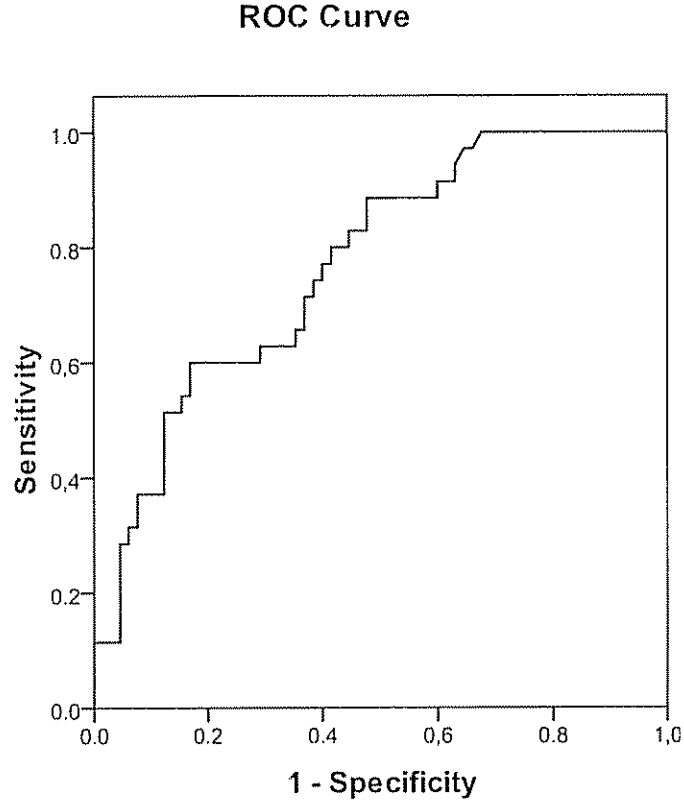
Eğri altında kalan alan=0.625 p=0.041 CI=0.512-0.739

Şekil 2. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Morbiditeyi Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen İnotrop Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner baypas cerrahisi sonrasında görülen inotrop gereksinimi ile hastaların serum preoperatif NT-proBNP düzeyi ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın 0.768 olduğu saptandı (Şekil-

5). Bu analizde tüm hastaların ortalama preoperatif NT-proBNP değeri olan 243 pg/ml “cut-off” olarak alındığında % 86 duyarlılık ve % 67 özgüllük ile postoperatif dönemde inotrop gereksinimini öngördüğü saptandı.

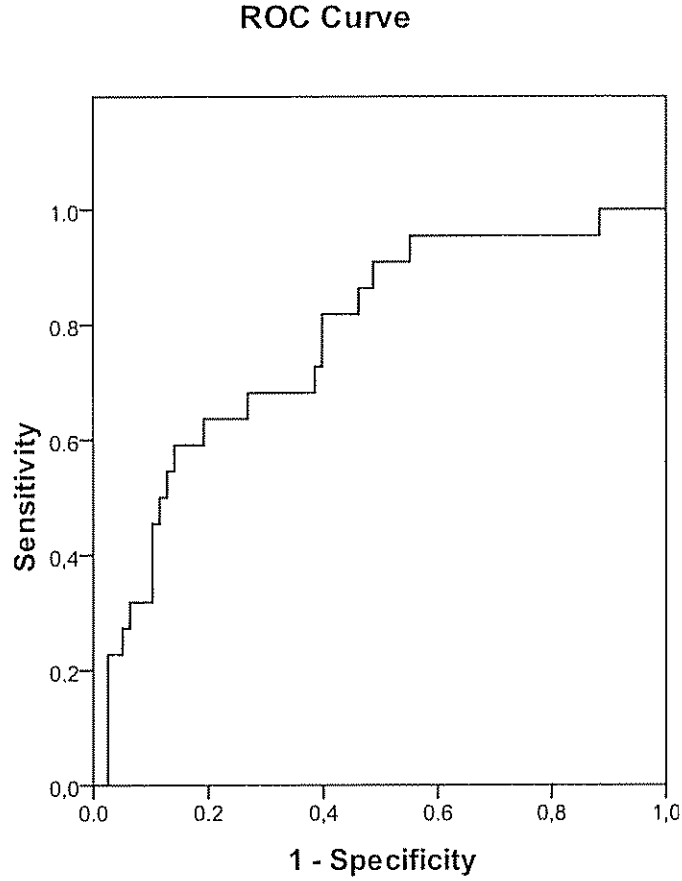


Şekil 3. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen İnotrop Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Hemodiyaliz Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner baypas cerrahisi sonrasında görülen hemodiyaliz ihtiyacı ile hastaların serum preoperatif NT-proBNP düzeyi ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın 0.774 olduğu saptandı (Şekil-

6). Bu analizde tüm hastaların ortalama preoperatif NT-proBNP değeri olan 461 pg/ml “*cut-off*” olarak alındığında % 88 duyarlılık ve % 66 özgüllük ile postoperatif hemodiyaliz gereksinimini öngördüğü saptandı.



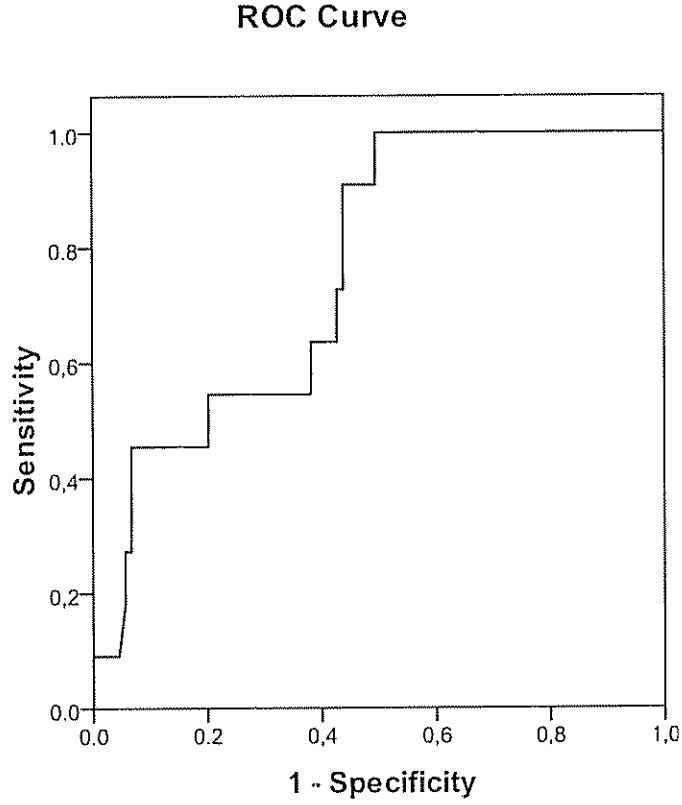
Eğri altında kalan alan=0.774 p=0.000 CI=0.666-0.883

Şekil 4. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Hemodiyaliz Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Uzamış Yoğun Bakım Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Koroner baypas cerrahisi sonrasında görülen uzamış yoğun bakım gereksinimi ile hastaların serum preoperatif NT-proBNP düzeyi ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın 0.761 olduğu saptandı

(Şekil-7). Bu analizde tüm hastaların ortalama preoperatif NT-proBNP değeri olan 465 pg/ml “*cut-off*” olarak alındığında % 88 duyarlılık ve % 63 özgüllük ile uzamış yoğun bakım gereksinimini öngördüğü saptandı.



Şekil 5. Koroner Baypas Cerrahisi Sonrasında Görülen Uzamış Yoğun Bakım Gereksinimini Belirlemede NT-proBNP için ROC Analizi

Tablo 12. Postoperatif Morbiditeyi Öngörmeye NT-proBNP *Cut-off* Değerleri

	NT-proBNP (pg/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Morbidite	330	76	59
İnotrop	243	86	67
Hemodiyaliz	461	88	66
Uzamış yoğun bakım>3g	465	88	63

NT-proBNP *Cut-off* Değerinin Altında ve Üstünde Olan Hastaların, Preoperatif Klinik Bulguları ve Postoperatif Olumsuz Klinik Durumları Arasındaki İlişki

NT-proBNP *Cut-off* Değerinin (330 pg/ml) altında olan hastaları grup 1, NT-proBNP *Cut-off* Değerinin (330 pg/ml) üzerinde olan hastaları grup 2 olarak sınıfladığımızda yaş ortalamasının grup 2 (66.2±9 yıl)'de grup 1 (61.6±9 yıl)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.030), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise grup 2 (% 48.6)'de grup 1 (% 54.6)'e göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Preoperatif kreatinin değeri grup 2 (1.5±1.7 mg/dL)'de grup 1 (0.8±0.1 mg/dL)'e göre anlamlı olarak yüksek (P=0.002) , preoperatif hemoglobin değeri ise grup 2 (12.7±1.7 mg/dL)'de grup 1(13.9± 1.7 mg/dL)'e göre anlamlı olarak düşük (p=0.001) bulundu. Koroner baypas operasyon bulguları ile her iki grup karşılaştırıldığında, kros klemp süresi ve KPB süresi grup 2 (104.8± 53 dk, 167.7±67 dk)'de grup 1 (80.3± 27 dk, 130.0±40 dk)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.003, p=0.001) bulundu. Postoperatif kreatinin değeri grup 2 (1.55±1.2 mg/dL)'de grup 1(1.0±0.6 mg/dL)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.005), preoperatif hemoglobin değeri ise grup 2 (12.7±2.1mg/dL)'de grup 1(13.9±1.9 mg/dL)'e göre anlamlı olarak düşük (p=0.001) bulundu.

Hastaların postoperatif olumsuz klinik durumları ile gruplar karşılaştırıldığında, postoperatif inotrop gereksinimi olan hasta sayısı grup 2 (31,%47.7)'de grup 1 (4,%11.4)'e göre anlamlı olarak yüksek (P=0.000) bulundu. Postoperatif İABP ihtiyacı olan hasta sayısı grup 2 (15,%23.1)'de grup 1 (2,%5.7)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.027) bulundu. Postoperatif dönemde AF gelişen hasta sayısı grup 2 (28,%43.1)'de grup 1 (8,%22.9)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.045) bulundu. Postoperatif hemodiyaliz gereksinimi olan hasta sayısı grup 2 (21,%32.3)'de grup 1 (1,%2.9)'e göre anlamlı yüksek (p=0.001) bulundu. Üç gün üzerinde uzamış yoğun bakım ihtiyacı ve yedi günün üzerinde yatış süresi olan hasta sayıları gruplar arasında değerlendirildiğinde, grup 2 (11, %16.9), (39, %60.0)'de grup 1 (0, %0), (12, %34.3)'e göre anlamlı olarak yüksek (p=0.007, p=0.025) bulundu. En az bir morbidite faktörünün bulunduğu hasta sayısı ile her iki grup

karşılaştırıldığında grup 2 (44, %67.7)'de grup 1 (13, %37.1)'e göre anlamlı olarak yüksek (P=0.003) bulundu. Mortalite görülen beş hastanın preoperatif NT- proBNP düzeyi *cut-off* değerinin (330 pg/ml) üzerinde idi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.159).

Tablo 13. NT-proBNP *Cut-off* Değerinin Altında ve Üstünde Olan Hastaların, Preoperatif Klinik Bulguları ve Postoperatif Olumsuz Klinik Durumları Arasındaki İlişki

	Grup1(n=35)	Grup2 (n=65)	P
Yaş (yıl,ort±SS)	61.6±9	66.2±9	0.030*
Cinsiyet K/E	5 (14.3)/30 (85.7)	18(27.7)/47 (72.3)	0.204
LVEF (%)	54.6	48.6	0.003*
HT (n,%)	16 (45.7)	37 (59.9)	0.389
DM (n,%)	12 (34.3)	24 (36.9)	0.965
Preoperatif Troponin	0.2±0.3	0.3±0.7	0.153
Preoperatif Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	1.5±1.7	0.002*
Preoperatif Hb (mg/dL)	13.9± 1.7	12.7±1.7	0.001*
Preoperatif CRP (mg/dL)	1.3±2.6	2.2±2.7	0.099
Anotamoz sayısı (ort±SD)	3.1±0.8	3.2±0.8	0.456
Kros süresi (ort±SD)	80.3± 27	104.8± 53	0.003*
KPB süresi (ort±SD)	130.0±40	167.7±67	0.001*
İnotrop gereksinimi	4 (11.4)	31 (47.7)	0.000*
İABP	2 (5.7)	15 (23.1)	0.027*
AF	8 (22.9)	28 (43.1)	0.045*
Hemodiyaliz gereksinimi	1 (2.9)	21 (32.3)	0.001*
Uzamış yoğun bakım>3g	0 (0)	11 (16.9)	0.007*
Uzamış yatış>7g	12 (34.3)	39 (60.0)	0.025*
Morbidite	13 (37.1)	44 (67.7)	0.003*
Mortalite	0 (0)	5 (7.6)	0.159

Grup1=NT-proBNP Cutoff<330 pg/ml, Grup2=NT-proBNP Cutoff>330 pg/ml, *=P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Natriüretik peptidlerin ve kalp üzerindeki hormonal etkilerinin keşfinden sonra natriüretik peptid ailesinden olan BNP ve NT-proBNP seviyelerinin preoperatif dönemdeki yüksekliğinin operasyon sonrası morbidite ve mortalite ile ilişkisi pek çok çalışma ile gösterilmiştir (14, 20, 66, 89-91). Amanda ve ark. (89) iki merkezli 1023 hasta üzerinde yapmış oldukları retrospektif çalışmada koroner baypas cerrahisi sonrasında iki gün üzerinde yoğun bakım kalış süresi, postoperatif intraaortik balon veya ventrikül destek cihazı gereksimi, postoperatif beş yıllık ölümlerin preoperatif NT-proBNP düzeyi ile ilişkisini incelemişlerdir. NT-proBNP' nin postoperatif ventriküler disfonksiyon, uzamış hastane kalışı ve 5 yıllık mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir. İzole koroner baypas veya kapak operasyonları ile kombine edilen koroner baypas operasyonlarından sonra ilk 24 saat boyunca NT-proBNP düzeylerindeki değişikliklerin incelendiği bir başka çalışmada, NT-proBNP düzeyleri ile uzamış ventilasyon gereksinimi ve uzamış yoğun bakım süresi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. NT-proBNP düzeylerindeki artışın, operasyon sonrasındaki bir yıllık mortaliteyi % 75 sensitivite ve % 74 spesifite ile öngördüğü bildirilmiştir (91).

Bizim çalışmamızda da koroner baypas cerrahisi sonrasında belirlenen morbidite faktörleri olan üç günün üzerinde yoğun bakım kalış süresi, postoperatif intraaortik balon pompası gereksinimi, postoperatif inotrop gereksinimi, yedi günün üzerinde yatış süresi, postoperatif diyaliz gereksinimi, postoperatif AF gelişimi, postoperatif MI ve SVH gelişiminin en az biri görülen 57 hastanın preoperatif NT-proBNP düzeyleri ile bu faktörlerin hiçbirisi bulunmayan 43 hastanın preoperatif NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı. Morbidite faktörü görülen hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri ortalaması (1544.94±3224 pg/ml) morbidite faktörü görülmeyen hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri ortalamasından (930.43±1838 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.032).

B-Tipi natriüretik peptid artmış ventrikül duvar stresi ve diüresis kompanzasyonu amacıyla ventriküler myositlerden salınır. Preoperatif BNP ve NT-proBNP düzeyinin her ikisi de kardiyak fonksiyonları ve prognozu gösterse de

asemptomatik kardiyak olay gelişen hastalarda özellikle erken dönemde NT-proBNP, BNP'den daha sensitiftir (92). Ayrıca NT-proBNP yarılanma ömrü (60-120dk), BNP nin yarılanma ömründen (20dk) daha uzundur. Bu nedenle klinik yararlılığı bakımından NT-proBNP daha üstündür. BNP ve NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılmalı olarak incelendiği bir çalışmada prognoz ve kardiyak fonksiyonlar açısından prediksiyonunun korele olduğu hatta ejeksiyon fraksiyonu, vücut-kitle indeksi, Troponin-I düzeyi ve yaş faktörü ile birlikte değerlendirildiğinde de NT-proBNP nin BNP ile aynı şekilde prognozu öngörebildiği saptanmıştır (93). Bu nedenle bizim çalışmamızda da operasyon öncesinde herhangi bir kardiyak olay gelişmeyen asemptomatik hastalarda koroner baypas cerrahisi sonrasında gelişen kardiyak, renal, pulmoner, nörolojik ve sistemik komplikasyonları öngörmeye daha yararlı olduğunu düşündüğümüz NT-proBNP düzeyi kullanılmıştır. Çalışmamızda koroner arter baypas cerrahisi uygulanacak hastalarda preoperatif BNP değerlerinin '*Cut-off*' değeri 330 pg/ml olarak alındığında % 75 duyarlılık ve % 69 özgüllükte postoperatif morbiditeyi işaret ettiği tespit edilmiştir.

Koroner baypas cerrahisi sonrasında ortaya çıkan mortalitenin ve morbidite göstergelerinin preoperatif dönemde öngörülmesi amacıyla risk faktörleri belirlenmektedir.

Postoperatif inotropik desteğe gereksinim, atrial fibrilasyon gibi ritm bozukluğu gelişimi, intraaortik balon pompası gibi mekanik destek ihtiyacı, hemodiyaliz gereksinimi, uzamış ventilasyon süresi, uzamış yoğun bakım ve hastane yatış süresi, postoperatif enfeksiyon gelişimi ve postoperatif SVH kardiyak cerrahi sonrasında kullanılan başlıca morbidite belirteçleridir (66).

Çoğu zaman KPB'in dışında yaş, cinsiyet, ırk gibi hastaya ait demografik özellikler; periferik arter hastalığı, diabetes mellitus, akut veya kronik böbrek yetersizliği, serebrovasküler hastalık gibi komorbid durumlar postoperatif morbidite ve mortalitede önemli etkileri olmakla birlikte, geçirilmiş kardiyak olay, MI, EF'nin düşüklüğü, preoperatif genel durum bozukluğu, acil cerrahi gereksinimi, İABP gereksinimi, preoperatif inotropik destek gereksinimi ve kardiyopulmoner resüsitasyon öyküsü de değerlendirilmelidir. Aynı zamanda operasyon süresi, KPB

süresi, anastomoz sayısı ve operasyon sırasında hastanın vücut sıcaklığı gibi intraoperatif risk faktörleri de dikkate alınmalıdır.

Koroner baypas cerrahisi için operatif morbidite ve mortalitenin belirleyicileri risk modelleri ışığında önem sırasına göre; reoperasyon, acil cerrahi prosedürü, preoperatif İABP kullanımı, konjestif kalp yetmezliği (artmış serum BNP düzeyi), ek kapak cerrahisi, ileri yaş, renal disfonksiyon, KOAH, diyabet ve serebrovasküler hastalık olarak belirlenmiştir (10-12). Bizim de çalışmamızda preoperatif demografik faktörlerin morbidite ile ilişkisini değerlendirildi ve morbidite faktörlerinin en az birisi saptanan hastalar ile morbidite faktörlerinden hiçbirisi görülmeyen hastaların demografik özellikleri açısından benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda ileri derecede böbrek yetersizliği (kreatinin>2 mg/dl) ve düşük EF (EF<%40) olan, ek kapak cerrahisi ve acil cerrahi gerektiren hastalar alınmadığı için bu risk faktörleri değerlendirme dışında kalmıştır.

Preoperatif medikal tedavi profilleri değerlendirildiğinde postoperatif morbidite faktörlerinden en az birisi görülen hastalar ile bu faktörlerin hiçbirisi bulunmayan hastalar benzerdi.

Hastaların preoperatif laboratuvar sonuçlarına göre, morbidite saptanan hastalarda üre ve kreatinin değeri ve CRP düzeyi diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek iken hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı düzeyde düşük bulundu. Preoperatif renal disfonksiyonu gösteren üre, kreatinin gibi biyokimyasal parametrelerin yüksek seviyesi koroner baypas sonrası gelişen morbidite belirleyicileri arasında gösterilmiştir (3). Çalışmamızda da aynı yönde sonuç alınması çalışmanın güvenilirliği açısından önemlidir. Aynı şekilde preoperatif dönemde anemi görülen hastalarda postoperatif morbiditenin daha yüksek olması kayda değerdir. Gerekli tedavi sonucu önlenebilir olan bu durumun preoperatif dönemde bilinmesi hastane maliyetlerinin azaltılması açısından önemlidir.

Ayrıca bütün bu preoperatif risk faktörlerinin yanında preoperatif hemoglobin değerinin düşüklüğü KPB yolu ile gerçekleştirilen KABG cerrahisi sonrasında görülen bütün postoperatif komplikasyonlarla ilişkilidir. Yapılan çok

merkezli bir çalışmada 5064 hastanın retrospektif multivaryans regresyon analizinde hemoglobin değerinin preoperatif dönemde 11'in altında olmasının, postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (88).

Yaptığımız univaryans analiz sonucunda bizim çalışmamızda da preoperatif hemoglobin değeri ile postoperatif morbidite arasında kuvvetli bir negatif prediksyon saptandı. Düşük preoperatif hemoglobin düzeyinin yüksek postoperatif morbidite ve mortalite ile sonuçlandığı gösterildi. Ayrıca son zamanlarda sık tartışılan peroperatif dönemdeki kan transfüzyonunun postoperatif morbidite ve mortaliteye olan negatif etkisi nedeniyle, kan ürünlerinin RBC (kırmızı kan hücresi), taze donmuş plazma (TDP) veya trombosit şeklinde kullanımı önerilmektedir (89). Preoperatif hemoglobin düzeyi düşüklüğü ve kan transfüzyonunun her ikisinde postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olmasından dolayı cerrah her iki durumu en iyi şekilde kontrol etmelidir. Hemoglobin düzeyi düşüklüğünün derecesiyle postoperatif morbiditenin korele olduğu gibi, tansfüzyon sayısı ile de doğrudan ilişkilidir.

Kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında gelişen iskemi reperfüzyon hasarına karşı kalbin korunması koroner baypas cerrahisi yapılan hastalarda önemli bir durumdur. Ventrikül orijinli olup miyokard hasarına karşı koruyucu mekanizma ile salınımı artan BNP ve NT-proBNP düzeyinin operasyon sırasındaki değişikliklerini Avidan ve ark. (73) incelemiş ve kros klemp konulduktan 5 dakika sonra azalma, sonraki iki saatte sürekli artış saptamışlardır. Kross klemp sırasındaki düşüşün nedenini koroner sinüsten aldıkları kan örneğinin bu bölgedeki staza bağlamışlardır. Ayrıca BNP salınımının ventriküler dolum ve ejeksiyon sırasında daha fazla olduğu düşünüldüğü için ikinci saatten sonra görülen artış bu şekilde açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda operasyon sonunda yoğun bakım ünitesinde aldığımız kan örneklerinde artış gösteren NT-proBNP düzeyi postoperatif 5. günde gerilemekte ancak preoperatif değerlerine ulaşmamaktadır. Sadece hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişen hastalarda postoperatif dönemde artan NT-proBNP düzeyi postoperatif 5. günde de artışına devam etmektedir. Bunun nedeni NT-proBNP'nin hemodiyaliz ile atılamamasıdır.

Kardiyopulmoner baypas sonrası meydana gelen kardiyak hasarın nedenini ayırmak güçtür. İskemi reperfüzyon hasarı, cerrahi travma, tedavi edilen kardiyak hastalığın kendisi ve de azalmış myokardiyal kontraktilite bu hasara neden olabilir (69). Bozulmuş ventrikül fonksiyonu nedeniyle postoperatif inotrop gereksinimi ve kompanzatuvar olarak ventrikül hasarını azaltma amacıyla salınımı artan NT-proBNP düzeyinde artış beklenmektedir. Bu varsayımın ışığında bizim çalışmamızda KPB ile KABG yapılan 35 hastada postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı oldu. Postoperatif dönemde inotrop gereksinimi olan hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri *cut-off* değerinin (330 pg/ml) oldukça üzerinde idi (2461.37±4226 pg/ml), istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ventrikül disfonksiyonunun başlangıç döneminde, preoperatif ekokardiyografik parametrelerle tespit edilemediği dönemde artmış NT-proBNP düzeyleri ile ilişkili olduğu bilindiği için, artmış preoperatif NT-proBNP düzeylerinin, ventrikül disfonksiyonu nedeniyle oluşan postoperatif inotrop gereksinimi ile ilişkili olmasını açıklar.

Çalışmamızda postoperatif 30 gün içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri anlamlı derecede farklı (2424.94±3188 pg/ml, 1029.52±2562 pg/ml) bulundu ($p=0.02$). Mortalite gelişen beş hastanın NT-proBNP düzeyleri diğer hastaların NT-proBNP düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti. Mortalite gelişen hastalar konjestif kalp yetmezliğinin neden olduğu multiorgan yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi. Kardiyak disfonksiyon preoperatif dönemde başlayan bir süreçti. Bu nedenle preoperatif dönemde görülen NT-proBNP düzeyi yüksekliği postoperatif kardiyak disfonksiyonu gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışma da plazma NT-proBNP seviyelerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği, dolayısıyla yüksek seviyelerinin mortalite için risk faktörü olduğu yayınlanmıştır (89).

Sarıbülül ve ark. (94) 'nın yaptığı, NT-proBNP ile koroner arter baypas cerrahisi ile ilişkili durumların incelendiği ve 26 hastanın değerlendirildiği prospektif çalışmada NT-proBNP düzeyi preoperatif, kros klemp konulduktan üç saat sonra, 24 saat sonra ve postoperatif 5. günde olmak üzere toplam dört kez ölçülmüş ve NT-proBNP düzeylerinin değişiklikleri değerlendirilmiştir. Miyokard infarktüsü öyküsü ve preoperatif EF düşüklüğü ($EF < \%40$) olan hastalarda NT-

proBNP düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada preoperatif yüksek BNP seviyelerine sahip hastalarda kros klemp süreleri de daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu pozitif ilişki yüksek NT-proBNP seviyeleri ve uzamış kros klemp zamanının her ikisi de koroner arter hastalığının yaygın olması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da postoperatif morbidite belirleme açısından NT-proBNP'nin *cut-off* değeri olan 330 pg/ml'nin üzerinde NT-proBNP düzeyi olan hastaların kros klemp ve kardiyopulmoner baypas süreleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Çalışmada ayrıca bizim çalışmamızı da destekleyen NT-proBNP düzeyinin postoperatif inotropik destek gereksinimi ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bu yüzden preoperatif değerler postoperatif klinik seyrin göstergesi olabilir.

Peroperatif dönemde görülen MI, uzamış yoğun bakım ve hastane kalış süresini de beraberinde getirir. Miyokard infarktüsü tanısında kullanılan biyokimyasal markırlardan olan Troponin I'nın *cut-off* değerinin 3ng/ml olarak alındığında postoperatif dönemde yalnız iki hastada troponin yüksekliği tespit ettik. Elektrokardiyografi bulguları nonspesifik olan bu hastaların non Q MI olarak değerlendirildiğinde daha önceki bilgilerimize göre miyokard enfarktüsünde NT-proBNP düzeyinin arttığını gösteren çalışmaların ışığında çalışmamızda bulunan hastaların NT-proBNP düzeyinin *cut-off* değerinin üzerinde olduğu görüldü (39). Postoperatif dönemde MI görülen hastalarda preoperatif NT-proBNP düzeyinin yüksek olmasının nedeni kritik iskemi varlığı olabilir. Preoperatif dönemde NT-proBNP yüksek olan hastalarda miyokardiyal korumanın daha dikkatli yapılması konusunda uyanık olunmalıdır.

Koroner arter hastalığının tedavisi amacıyla KABG cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif dönemde AF gelişmesi hastane kalış süresini uzatır. Atriyal fibrilasyon tromboembolik olaylar ve gelişebilecek hemodinamik komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite sebebidir. İnsidansı % 20-40 olan postoperatif atriyal fibrilasyonun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak ileri yaş, hipertansiyon, erkek cinsiyet, intraaortik balon gereksinimi, postoperatif pnömoni gibi bazı prediktörler tespit edilmiştir (86).

Postoperatif AF patogenezinin multifaktöriyel olduğu, yaşın yanında operasyon sırasındaki kalbin manüplasyonu, myokardiyal iskemi, atriyal gerginlik, inflamasyon, kalbin yapısal bozukluğu ve sol atriyal basınç artışı nedeniyle oluşan diyastolik disfonkiyonunda etkili oldukları bilinmektedir (85). Sol atriyal basınç operasyon sırasında da artabilmesi AF'yi tetikleyebilir. Eğer preoperatif dönemde sol atriyal basınç artıyor ve de beraberinde BNP düzeyide artıyorsa bu preoperatif BNP yüksekliği olan hastalardaki postoperatif AF gelişimini açıklar. Preoperatif dönemde AF gelişebilecek hastaların belirlenmesi profilaktik antiaritmik ya da B bloker kullanımı açısından bize yardımcı olacaktır. Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif BNP'nin yüksek değerlerin postoperatif AF gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (66, 85). Hatta BNP nin yaştan daha kuvvetli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda % 35 oranında hastada, en sık olarak postoperatif 2. günde olmak üzere atriyal fibrilasyon gelişti. Postoperatif AF gelişen ve gelişmeyen hastalarda preoperatif NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı. Postoperatif AF gelişen grupta, AF gelişmeyen gruba göre preoperatif NT-pro BNP düzeyi (1453.8±3265 pg/ml, 989.0±1282 pg/ml) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001).

Preoperatif BNP düzeyinin koroner baypas cerrahisi ve kapak cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde gelişen atriyal fibrilasyonun güçlü bir prediktörü olduğu Wazni ve ark. (85) da retrospektif 1087 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada multivaryans analiz sonucunda gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması ve izole koroner baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişimini göstermemesi çalışmayı sınırlamıştır.

Song ve ark. (88) KPB olup olmamasına göre off-pump ve on-pump olmak üzere 20'şer kişi olarak iki gruba ayrılan toplam 40 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada ANP ve BNP nin ve bununla birlikte 24 ayrı faktörün koroner baypas operasyonu geçiren hastalardaki düzeyleri incelenmiş ve postoperatif dönemde BNP düzeyinin çok yavaş bir şekilde düştüğünü ve bir ay sonra operasyon öncesi düzeylerine ulaşmadığını saptamışlardır. Peak plazma BNP düzeyinin aortik kros klemp zamanı, postoperatif plevral efüzyon ve postoperatif AF ile ilişkili olduğunu, AF gelişen tüm hastalarında BNP pik düzeyininin 450 pg/ml'in üzerine çıktığını

bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif AF gelişen tüm hastalarda preoperatif NT-proBNP düzeyi ortalaması (1453.0±3265 pg/ml), *cut-off* değerinin (*cut-off* değeri 330 pg/ml) oldukça üzerinde bulunmuştur (p<0.001). Bu da bize preoperatif NT-proBNP düzeyi yüksekliğinin postoperatif gelişen atriyal fibrilasyonun güçlü bir prediktörü olduğunu ve klinikte yararlı bir markır olarak kullanabileceğimizi göstermektedir.

Tekrarlayan atriyal fibrilasyonu olan radyofrekans ablasyon ile sinüs ritmine dönen 87 hastanın NT-pro ANP ve NT-proBNP düzeyleri Uijl ve ark. (95)'nin yaptıkları çalışmada incelenmiş ve sinüs ritmine dönen hastaların NT-proBNP düzeylerinde belirgin bir azalma saptamışlardır. NT-proBNP düzeylerindeki azalma ventrikül fonksiyonun iyileşmesinin göstergesidir. Postoperatif 6 ay boyunca holter EKG ile takip edilerek rekürren AF gelişen hastalar saptanmıştır. Radyofrekans ablasyon sonrası sinüs ritmine dönen hastaların %24'ünde rekürren AF görülmüş ve bu hastaların NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde sinüs ritminde kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyon tromboembolik olayları artırdığı için yüksek BNP düzeyleri tromboembolik olayların da göstergesi olabilir. Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişmesi hastane kalış süresini uzatabilir ve daha fazla hastane maliyetini gerektirir. Eğer preoperatif BNP düzeyleri beklenenden yüksek ise bu tür komplikasyonlardan korunmak için önlem alınmalıdır.

NT-proBNP ile CRP düzeylerinin AF ritmi gelişimi ile ilişkisinin incelendiği 215 ardışık koroner baypas cerrahisine giden sinüs ritmindeki hastalarda yapılan bir başka çalışmada NT-proBNP, troponin T, transkoroner laktat gradyenti ve CRP'nin postoperatif AF'ye prediksyonu araştırılmıştır. Sadece NT-proBNP nin ve yaşın bağımsız bir belirteç olduğu ancak CRP'nin prediktif olmadığı gösterilmiştir (76).

Koroner arter baypas cerrahisi sonrası çok yaygın komplikasyon olan AF'yi natriüretik peptidler ve ekokardiografik parametlerle öngörmek amacıyla izole koroner arter baypas cerrahisi yapılan (kapak cerrahisi ve AF öyküsü olan hastalar çıkarılarak) 275 hasta sayılı prospektif bir çalışmada preoperatif ekokardiografileri

yapılmış, NT-Pro BNP ve BNP düzeyi operasyondan 24 saat önce incelenmiş ve post operatif 30 gün AF gelişimi elektrokardiografi ile izlenmiş. Postoperatif 107 (% 39) hastada AF gelişmiş ve ekokardiyografik parametrelerden sadece transmitral akım velositesinin atriyal fibrilasyonu öngördüğü saptanmıştır. Koroner arter baypas cerrahisi sonrasında AF gelişen hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Yapılan multivaryans analiz sonucu her iki natriüretik peptidin bağımsız bir prediktör olduğu tespit edilmiş ancak sol ventrikül sistolik fonksiyon ve dolun basıncını da içeren ekokardiyografik parametrelerin hiçbirisinin bağımsız bir prediktör olmadığı gösterilmiştir (66).

Atriyal fibrilasyonun öngörülmesi amacıyla yapılan çalışmalar multivaryans analiz sonucunda elde edilmektedir. Bizim çalışmamız daha genel anlamda morbidite faktörlerini kapsadığı için preoperatif NT-pro BNP düzeyinin univaryans analizi ile ortaya konuldu. Preoperatif NT-proBNP düzeyi ile de AF gelişim arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuçta bize atriyal fibrilasyonda görülen preoperatif NT-proBNP düzeyinin artışının daha geniş çalışmalarla incelenmesi gerektiğini gösterdi.

Renal yolla elimine olan NT-proBNP düzeyinin renal disfonksiyona bağlı olarak artış göstermesi beklenir. Postoperatif dönemde görülen renal disfonksiyon ve hemodiyaliz gereksiniminde artan NT- proBNP düzeyi aynı nedenle açıklanmaktadır. NT-ProBNP'nin hemodiyalizle atılmadığı da hatırlanınca hemodiyaliz gerektiren postoperatif renal disfonksiyondaki düzeylerinin neden yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır. Koroner baypas cerrahisi sonrasında %8-20 arasında bir oranda görülen akut böbrek yetmezliğinin %1-8 i hemodiyaliz gereksinimi ile karşı karşıyadır (86). Tek başına mortalitesi % 50 nin üzerinde olan akut böbrek yetmezliğinin kardiyopulmoner baypasın getirdiği ek organ hasarları ile birlikteliğinde mortalitesi oldukça artmaktadır. Diğer organlarda olduğu gibi preoperatif sağlıklı bir böbrekte gelişen postoperatif yetersizliğin nedeni, kardiyopulmoner baypasın bir etkisi olan hipoperfüzyon, mikroemboli veya direk hücresel hasardır (69).

NT-proBNP nin atılımının idrar yolu ile olmasından dolayı glomeruler filtrasyon hızı değişikliklerinden etkilenmektedir. Bu nedenle akut ve kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda NT-proBNP kan düzeyi belirgin şekilde artar. Böbrek

yetmezliği sonucu hemodiyaliz uygulanan hastalarda artan bu NT-proBNP düzeyinin BNP düzeyi ile karşılaştırıldığında, hemodiyaliz sonrasında BNP düzeyinde azalma saptanmasına rağmen NT-pro BNP düzeyinde azalma görülmemiştir. Bu farklılığın da NT-proBNP nin moleköl büyüklüğünün (8.5 kDa) BNP'ninkinden (3.5 kDa) daha fazla ve yarılanma ömrünün daha uzun olmasına bağlanmıştır (87).

Postoperatif dönemde renal disfonksiyon gelişen hastaların preoperatif dönemde öngörülebilmesini sağlayan biyokimyasal markırlardan olan kreatinin ve serum üre azotunun yanında NT-proBNP'nin oldukça güvenilir olduğu düşünülmektedir. Eliasdottir ve ark. (97)' nin yaptığı çalışmada NT-proBNP nin *cut-off* değerinin (404 pg/ml) üzerinde postoperatif hemodiyaliz ihtiyacını % 88 duyarlılık, % 60 özgüllük ile öngördüğü bulunmuştur. Aynı çalışmada postoperatif renal disfonksiyon gelişiminde bir prediktör olduğu düşünülen preoperatif sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu ile preoperatif NT-proBNP'nin belirleyici rolü karşılaştırılmış, yapılan ROC analizinde NT-proBNP için eğri altında kalan alan= 0.857 (%95 CI, 0.778-0.936) iken, EF için eğri altında kalan alan= 0.335 (%95 CI, 0.168-0.501) olarak bulunmuştur. Bu sonuç preoperatif NT-proBNP düzeyinin postoperatif renal disfonksiyonu belirlemede preoperatif EF'dan daha üstün olduğunu göstermektedir.

Postoperatif dönemde hemodiyaliz gereksinimi olan 22 akut böbrek yetmezliği düşünülen hastalarımızın preoperatif NT-proBNP düzeyi ortalaması (2117.09±2112 pg/ml) *cut-off* değerinin (*cut-off* değeri= 461 pg/ml) oldukça üzerinde idi. NT-proBNP'nin *cut-off* değeri 461 pg/ml olarak alındığında hemodiyaliz ihtiyacını % 88 duyarlılık % 66 özgüllük ile öngördüğü bulundu. Postoperatif renal fonksiyon bozukluğunun preoperatif dönemde kullanımı kolay ve tekrarlanabilir biyokimyasal markırlarla öngörülebilmesi değerlidir. Postoperatif renal yetersizliğin bir göstergesi olan serum kreatinin ve kan üre azotu değerleri yüksek tespit edilen hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri de anlamlı oranda yüksekti. NT-proBNP'nin morbiditeyi belirlemede *cut-off* değeri 330 pg/ml olarak alındığında NT-proBNP düzeyinin *cut-off* değerinin üzerinde olan hastaların kreatinin düzeyi NT-proBNP düzeyinin *cut-off* değerinin altında olan hastaların kreatinin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu

($p < 0.002$). Daha önceden değinildiği gibi preoperatif dönemde kreatinin yüksekliği NT-proBNP ile korele olarak postoperatif morbiditeyi öngörmektedir.

Bütün vücut organlarının aktivitesi beyin tarafından kontrol edildiği için beyinde oluşan en küçük hasar hemen semptomatik olabilir ve önemli organ disfonksiyonuna yol açabilir. Bölgesel hipoperfüzyon, ödem, mikroemboli ve kanda bulunan toksinler, kognitif fonksiyon bozukluğu, davranış bozukluğu ve psikolojik problemlere neden olarak kişinin hayat kalitesini bozabilirler. Bu yüzden KPB sırasında meydana gelen organ hasarına en duyarlı doku olan beyin dokusunun korunması çok önemlidir (69). Strok son 24 saat ve sonrasında gelişen fokal santral sinir sistemi defisiti olarak tanımlanır. Önemi, kardiyak cerrahi sonrasındaki disabilite olup görülme sıklığı %1'in altındadır. Kapak cerrahisinin doğası gereği atmosfere açık olan kardiyak boşluklar nedeniyle strok insidansı koroner arter baypas cerrahisinden daha fazladır. Strok gelişen hastaların % 70'inin operasyon sırasında diğer %30'nunda postoperatif erken dönemde geliştiği düşünülmektedir.

Çalışmaya aldığımız hastaların sadece birinde strok gelişti (%1). Bir hastada geçici görme bulanıklığı bir hastada da generalize nöbet gelişimi görüldü. Pitüiter apopleksi ve işitme kaybı gibi daha nadir görülen nörolojik komplikasyonlar hiçbir hastada tespit edilmedi. Koroner baypas sonrası gelişen nörolojik hasarın biyokimyasal markırları non spesifik ve yetersizdir. Nöron spesifik enolaz (NSE) nöronlarda, normal nöroendokrin hücrelerde, trombositlerde ve eritrositlerde bulunan intrasellüler bir enzimdir. S100 ise beyinde bulunan asidik kalsiyum bağlayıcı proteindir. NSE ve S100 proteininin her ikisinde nöron ölümü sonrasında spinal sıvıda artar (69). Koroner baypas sonrası görülen hasarla da değerlerinin artışı korele olabilir. Strokun otonomik fonksiyon değişikliklerine, kardiyak aritmi insidansında artışa ve plazma katekolamin düzeyinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (2). Ancak akut iskemik strokun plazma BNP düzeyinde artışa yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Akut iskemik strok gelişen 57 hasta ve 57 sağlıklı kişi ile yapılan kontrollü bir çalışmada NT-proBNP düzeyi incelenmiş ve hasta grupta oldukça yüksek bulunmuştur. Kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında gelişen strokun NT-proBNP yüksekliğine etkisi ile ilgili literatürde yeterli kanıt mevcut

değildir. Çalışmamızda strok gelişen hastanın NT- proBNP düzeyine (432 pg/ml) bakıldığında *cut-off* değerini (330 pg/ml) üzerinde olduğu görülmektedir.

Koronar arter baypas cerrahisi sonrasında görülen akciğer disfonksiyonunun en iyi göstergesi uzamış uzamış ventilasyon gereksinimi ve uzamış yoğun bakım kalış süresidir. Postoperatif dönemde preoperatif dönemde olduğu gibi solunum fonksiyon testlerinden hastanın genel durumu nedeniyle yararlanılamamaktadır. Ancak kardiyopulmoner baypasın yanında preoperatif risk faktörleri de değerlendirilerek hastanın postoperatif yoğun bakım kalış süresi ve uzamış ventilasyon gereksinimi öngörülebilmektedir. NT-proBNP düzeylerinin konjestif kalp yetmezliğine bağlı dispnenin yanında KOAH'na bağlı solunum yetmezliğinde de artış olduğu bilinmektedir.

Kardiyopulmoner baypas sonrası görülen akciğer disfonksiyonu için hastaya ait en yaygın preoperatif faktörler kronik sigara içiciliği ve kronik amfizemdir. Bunların yanında musküler zayıflık, kronik bronşit, atipik pnömoni, preoperatif pulmoner ödem ve respiratuar sistem dışındaki bazı durumlarda postoperatif akciğer disfonksiyonuna neden olabilirler. İnsizyonel ağrı, hareketsizlik, solunumun yüzeyleşmesi, pulmoner kompliyansın azalması, öksürme, artmış pulmoner arteriyel-venöz şant, pulmoner ödem ve anestezinin etkisi operasyon nedenli faktörlerdir (69).

KPB etkisi bütün bu hasarlara eklenir. KPB süresince pulmoner arter kan akımı azalmıştır. İskemi reperfüzyon etkisinin alveollere olan etkisi bilinmektedir. Pulmoner kapiller permeabilite artışı ve intertisyel akciğer sıvı artışına neden olduğu açıktır. Hemodilüsyon, azalmış plazma onkotik basıncı ve KPB süresince artmış pulmoner venöz basınç ekstrasvasküler akciğer sıvısını artırır. Mikroemboli, vasoaktif ve inflamatuvar cevap olarak salınan sitotoksik mediyatörler KPB'nin sonlanması sırasında yeniden başlayan pulmoner arter akımı ile akciğerlere ulaşırlar. Bu maddeler artmış pulmoner kapiller permeabilite, perivasküler ödem, bronş sekresyonu ve belki de alveolar surfaktan değişikliğine neden olurlar. İntertisyel akciğer sıvısı ve bronşiyal sekresyon, değişmiş sürfaktan yapısı, hastaya ait faktörler cerrahi nedeniyle azalmış pulmoner kompliyans, fonksiyonel rezidüel kapasite ve

artmış pulmoner iş yükü birleşince bütün bunlar bölgesel atelektazi, enfeksiyona yatkınlık, artmış fizyolojik arteriyel-venöz şant ve azalmış sistemik arteriyel oksijen basıncına neden olur (69). Preoperatif dönemde başlayan ancak kliniğe yansımamış solunum yetmezliği bütün bu operasyon sırasında ve postoperatif dönemdeki faktörlerle birleşince sonuçta uzamış yoğun bakım ve ventilasyon gereksinimini ortaya çıkarmaktadır.

Preoperatif NT-proBNP düzeyinin postoperatif komplikasyonlar ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çoğunlukla uzamış yoğun bakım ve ventilasyon gereksinimi de araştırılmıştır (94-97). Eliasdottir ve ark (97)'nin çalışmasında NT-proBNP'nin *cut-off* değeri 376 pg/ml alındığında % 82 duyarlılık ve % 69 özgüllük ile iki günün üzerinde yoğun bakım ihtiyacını öngördüğü bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NT-pro BNP'nin *cut-off* değeri 465 pg/ml olarak alındığında üç günün üzerinde yoğun bakım ihtiyacını % 88 duyarlılık ve % 63 özgüllük ile öngördüğü bulunmuştur. Preoperatif dönemde yüksek NT-proBNP düzeyi olan hastaların uzamış yoğun bakım ve ventilasyon gereksinimi açısından değerlendirmesi, preoperatif dönemde solunum terapisinin uygulanması gereken hastaları belirleme açısından yararlı olabilir.

BNP düzeylerinin plevral efüzyon için anlamlı bir gösterge olduğunu Song ve ark. (88)'i yaptıkları çalışmada yayınlamışlardır. Ayrıca Long ve ark. (74)'nin yaptıkları bir başka çalışmada BNP ve NT-proBNP düzeyinin kardiyak veya non kardiyak nedenli plevral efüzyonda artış gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada plevral efüzyonu göstermesi açısından yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan=0.835 (CI %95, 0.721 duyarlılık, 0.949 spesiflik) ile NT-proBNP nin, eğri altında kalan alan=0.700 (CI %95, 0.559 duyarlılık, 0.831 özgüllük) ile BNP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Plevral efüzyon gelişim nedenleri incelendiğinde en fazla konjestif kalp yetmezliği sonrasında gelişen plevral efüzyonda BNP düzeylerinde artış görülmüş, koroner arter baypas cerrahisi sonrasında gelişen plevral efüzyonda BNP düzeylerindeki artış göreceli olarak daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 11 hastada postoperatif dönemde plevral efüzyon saptandı, ancak bunların preoperatif BNP düzeyleri ile ilişkisi gösterilememiştir. Yüksek BNP düzeyleri mevcut ise plevral efüzyon akla gelmelidir.

Yapılan bir çalışmada serum NT-proBNP düzeyi kardiyak cerrahi sonrası komplikasyonları göstermede Euroscore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) kadar etkili, EF'den daha iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (97). NT-proBNP nin postoperatif inotrop gereksinimini (*cut-off*=376 pg/ml, % 79 duyarlılık, % 75 özgüllük) İABP gereksinimini (*cut-off*=396 pg/ml, % 79 duyarlılık, % 66 özgüllük) hemodiyaliz ihtiyacını (*cut-off* =404 pg/ml, % 88 duyarlılık, % 60 özgüllük) ve iki günün üzerinde yoğun bakım ihtiyacını (*cut-off*=376 pg/ml, % 82 duyarlılık, % 69 özgüllük) yüksek duyarlılık daha düşük özgüllükle öngördüğünü bildirmişlerdir.

Postoperatif morbidite ve mortalite gelişimini, ne oranda görülebileceğini göstermek için Euroscore gibi risk modelleri geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Fellahi ve ark. (98) 208 erişkin hasta üzerinde tek merkezli olarak yaptığı prospektif çalışmada preoperatif dönemde ölçülen BNP düzeyi ile Euroscore tüm hastalarda değerlendirilerek karşılaştırılmış ve postoperatif non fatal kardiyak olay (malign ventriküler aritmi, miyokard infarktüsü ve kardiyak disfonksiyon), tüm nedenleri içeren ölüm ve uzamış hastane kalış süresini öngörmeye preoperatif BNP düzeyinin Euroscore'dan daha iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinde Euroscore için eğri altında kalan alan=0.50 (% 95 CI, 0.48-0.69), BNP için eğri altında kalan alan=0.76 (% 95 CI, 0.68-0.85) ile postoperatif morbiditeyi öngördüğü, Euroscore için eğri altında kalan alan=0.65 (% 95CI, 0.57-0.74), BNP için eğri altında kalan alan=0.71 (% 95 CI, 0.63-0.80) ile de uzamış hastane yatış süresini öngördüğü belirtilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda postoperatif morbiditeyi göstermede BNP'nin bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NT-proBNP nin tüm morbidite faktörlerini (*cut-off*=330 pg/ml, % 76 duyarlılık % 59 özgüllük), postoperatif inotrop gereksinimini (*cut-off*=243 pg/ml, % 86 duyarlılık, %67 özgüllük), hemodiyaliz ihtiyacını (*cut-off* =461 pg/ml, % 88 duyarlılık, % 66 özgüllük) ve üç günün üzerinde yoğun bakım ihtiyacını (*cut-off*=465 pg/ml, % 88 duyarlılık, % 63 özgüllük) yüksek duyarlılık daha düşük özgüllükle öngördüğü bulunmuştur.

NT-proBNP ile koroner baypas cerrahisi sonrasında görülen mortalitenin incelendiği bir başka çalışmada preoperatif serum kreatinin, periferik arter hastalığı ve NT-proBNP nin postoperatif mortaliteyi öngördüğü belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada NT-proBNP, 430 pg/ ml olan cut-off değerinin üzerinde hastane mortalitesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. NT-proBNP seviyelerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği, dolayısıyla yüksek seviyelerinin mortalite için risk faktörü olduğu yayınlanmıştır (99). İstatistiksel olarak preoperatif NT-proBNP değerlerinin mortalite üzerine etkili olduğunu söyleyebilmek için daha geniş serilerde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kardiyopulmoner baypas ile koroner arter cerrahisi uygulanacak hastalarda preoperatif serum BNP değerlerinin '*cut-off*' değeri 330pg/ml olarak alındığında %76 duyarlılık ve %59 özgüllükte postoperatif morbiditeyi işaret ettiği bulunmuştur.

Morbidite saptanan ve saptanmayan hastaların NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında, morbidite saptanan hasta grubunda preoperatif NT-proBNP düzeyleri morbidite saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Postoperatif dönemde inotrop gereksinimi olan ve olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında inotrop gereksinimi olan hastalarda NT-proBNP düzeyi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda NT-proBNP düzeyleri gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Postoperatif dönemde hemodiyaliz gereksinimi olan ve olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında hemodiyaliz gereksinimi olan hastalarda NT-proBNP düzeyi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Postoperatif dönemde uzamış yoğun bakım gereksinimi olan ve olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında uzamış yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda NT-proBNP düzeyi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

NT-proBNP'nin kardiyopulmoner baypas yolu ile yapılan koroner baypas operasyonu sonrası kardiyak, renal, pulmoner fonksiyon bozukluklarını ve diğer morbidite faktörlerini değerlendirmede yararlı, ucuz, güvenilir, basit ve kuvvetli bir prediktör olduğunu düşünüyoruz. Koroner arter baypas cerrahisi uygulanacak hastalarda operasyon öncesi rutin olarak ölçülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Robert M. Bojaar. Perioperative care adult cardiac surgery. Perioperatif risk assessment. 2008;91-129.
2. Maxine K, Reich DL, Bodian CA, Krol M, Daniel MTO. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke and myocardial infarction after coronary artery baypas surgery. *Anesth Analg*. 1999; 89:814-22.
3. Kurki T.S.O, Kataja M. Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery baypas grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1740-5.
4. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery baypas graft surgery. *Circulation*. 1992;85:2110.
5. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation*. 1995;91:677.
6. Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:731.
7. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med*. 1993;118:753.
8. Laurie WA, De Long ED, Chen A, Ferguson TB, Grover FL, Edwards FH et al. The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1856-1865.
9. J Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vliet MV et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation*. 1996;94:390-397.

10. Hannan EL, Kilburn H, O'Donnell JF, Lukacik G, Shields EP. An analysis of risk factors and hospital mortality rates. *JAMA*. 1990;264:2768-2774.
11. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *JAMA*. 1992;267:2344-2348.
12. Edwards FH, Grover FL, Shroyer ALW, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeon's national cardiac surgery database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:903-8.
13. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:411-418.
14. Huttless R, Kazenegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1873-9.
15. Maisel A. B type natriuretic peptide levels: diagnostic and therapeutic potential. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1:159-64.
16. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:261-268.
17. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229-39.
18. Sagnella G.A. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci*. 1998;95:519-529.
19. Berendes E, Schmidt C, Aken HV, Hartlage MG, Rothenburger M, Wirtz S et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg*. 2004;98:11-9.

20. Nozohoor S, Nilsson J, Algotsson L, Sjögren J. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:469-75.
21. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.
22. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:707-69.
23. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
24. Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 1994;3:1911-21
25. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides*. 1997;18:1475-1481.
26. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol*. 1993;16:553-557.
27. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996;77:828-31.

28. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004;50:33-50.
29. Song DL, Kohse KP, Murad F. Brain natriuretic factor: Augmentation of cellular cyclic GMP, activation of particulate guanylate cyclase and receptor binding. *FEBS Lett*. 1988;232:125-129.
30. Fan D, Bryan PM, Antos LK, Potthast RJ, Potter LR. Down-regulation does not mediate natriuretic peptide-dependent desensitization of natriuretic peptide receptor (NPR)-A or NPR-B. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors do not internalize. *Mol Pharmacol*. 2005;67:1-10.
31. Potter LR, Hunter T. Identification and characterization of the major phosphorylation sites of the B-type natriuretic peptide receptor. *J Biol Chem* 1998; 273:15533-15539.
32. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992;86:1081-8.
33. Daniels LB, Maisel AS, Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68
34. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Skaino N, Kruse M, Mukoyama M et al. Hemodynamic renal and hormonal response to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1991;84:1581-8.
35. Cardarelli R, Lumicao TG. B-Type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians [Review]. *J Am Board Fam Pract*. 2003;16:327-33.
36. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA*. 2002;288:1252-9.

37. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci*. 1992;3:529-33.
38. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-Type natriuretic peptide in cardiovascular disease [Review]. *Lancet*. 2003;362:316-22.
39. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemela M, Lumme J et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 1999;69:5-14.
40. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Ikaheimo M et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1111-9.
41. Gerber IL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Gerber AM, Stewart AH et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:1884-1890.
42. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. Circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adult subjects: effects of aging and sex. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:371-7.
43. Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, Koehn JA, Ansell JA, Wennogle LP et al. Identification of protease 3.4.24.11 as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides*. 1988; 9:173-80.
44. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JR et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-982.

45. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res*. 1999;31:487-498.
46. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1921-1929.
47. Galasko GIW, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005;26:2269-2276.
48. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:167-177.
49. Morita E, Yasue H, Yashimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88 :82-91.
50. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:180-184.
51. Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okçün B, Yazıcıoğlu N ve ark. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography*. 2005;22:473-478.
52. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Cardiovasc Med*. 2002;3:10-17.
53. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:707-69.

54. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of natriuretic cardiac hormones (ANP, BNP, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods (Review). *Clin Chem*. 2000;46:1529-34.
55. Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H et al. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:965-972.
56. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
57. Dicstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C et al. Plasma pro atrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1995;76:679-83.
58. Sagnella GA. Practical implications of current natriuretic peptide Research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1:304.
59. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:571-88.
60. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Hisanaga T et al. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96:509-516.
61. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2005;112:154-235.

62. Elefteriades JA, Tolis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1411-1417.
63. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, Guyton RA, Craver JM et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1632-1639.
64. Milano CA, White WD, Smith R, Jones RH, Lowe JE, Smith PK et al. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:487-93.
65. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats A J S, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997; 350:1347-51.
66. Cuthbertson BH, Croal BL, Rael D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2009;103:647-53.
67. Sartipy U, Albage A, Larsson PT, Insulander P, Lindblom D. Changes in B-type natriuretic peptides after surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:922-928.
68. Menninger FJ 3rd, Rosenkranz ER, Utley JR, Dembitsky WP, Hargens AR, Peters RM et al. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79:181.
69. Hammon J Wi. Extracorporeal circulation: Organ damage. Cohn Lh, ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill. 2008;389-414.
70. Gunning MG, Chua TP, Harrington D, Knight CJ, Burman E, Pennell DJ et al. Hibernating myocardium: clinical and functional response to revascularisation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:1105-12.

71. Bail DH, Kofler M, Ziemer G. Brain natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;52:135-40.
72. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predictors, outcomes and resource utilization. *JAMA.* 1996;276:300-306.
73. Avidan MS, Meehan M, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Change in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta.* 2001;303:127-32.
74. Long AC, O'Neal HR Jr, Peng S, Lane KB, Light RW. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels. *Chest.* 2010;137:1369-74.
75. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, Cirillo F, Bevacqua E, Olivito S et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:140-6.
76. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, Vojkovic J, Gabelica R, Jelic I et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:100-105.
77. Banach M, Rysz J, Drodz JA, Okonski P, Misztal M, Barylski M et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J.* 2006;70:438-41.

78. Halpin LS, Barnett SD, Burton NA. National databases and clinical practice specialist: Decreasing postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *Outcomes Manag.* 2004;8:33-38.
79. Creswell LL. Postoperative atrial arrhythmias: risk factors and associated adverse outcomes. *Thorac and Cardiovasc Surg.* 1999;11:303-307.
80. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:338-342.
81. Hogue CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. American college of chest physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American college of chest physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128:9-16.
82. Kara H, Önem G, Gökşin İ, Kestelli M, Özsoyler İ, Özcan AV ve ark. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonda risk faktörleri. *Tgkdc. Dergisi.* 2003;11:14-19.
83. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular health study. *Circulation.* 2009;120:1768-74.
84. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot J-S, Dubourg O, Heuzey J-YL, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28:457-462.
85. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2004;110:124-127.

86. Antunes PE, Prieto D, Oliveira JF, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiathorac Surg.* 2004;25:597–604.
87. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 2004;50:1071-1074.
88. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2004;12:41-6.
89. Fox AA, Shernan SK, Collard CD, Liu KY, Aranki SF, DeSantis SM et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:452-461.
90. Fellahi JL, Hanouz JL, Le Manach Y, Gue X, Monier E, Guillou L et al. Simultaneous measurement of cardiac troponin I, B-type natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009;111:250-257.
91. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmonts JM et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and one-year mortality. *Crit Care Med.* 2006;34: 995-1000.
92. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta.* 2004;341:41- 8.
93. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:52- 60.

94. Saribülbül O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, Yagdi T, Kiliccioglu M et al. The role of brain natriuretic peptide. *Tex Heart Inst J.* 2003;30:298-304.
95. Uijl DW, Delgado V, Tops LF, Arnold C.T, Boersma E, Trines SA et al. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter. *Am Heart J.* 2011;161:197-203.
96. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, Vojkovic J, Gabelica R, Biocina B et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiathorac Surg.* 2010;37:100-105.
97. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F et al. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:182-187.
98. Fellahi J, Daccache G, Rubes D, Massetti M, Gérard J, Hanouz JL et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European system for cardiac operative risk evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:256-62.
99. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, Belloni I, Biselli C, Rosica C et al. N-Terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:147-150.